

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1966 - N° 171

TITRE DE LA THÈSE

LES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE
DANS LES ÉTATS DÉPRESSIFS

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 29 Novembre 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques ALBERTI

né le 9 Février 1938

à LYON (3^e)

FACULTÉ MÉDICALE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1946 - N° 171

THÈSE DE MÉDECINE

DES MÉCANISMES DE LA MONO-AMINE-OXYDASE
DANS LES ÉTATS DÉPRESSIFS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Présentée

à la Faculté médicale de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Novembre 1946
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Jacques ALBERTI

né le 9 Février 1915

à LYON (3)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1966 - N° 171

TITRE DE LA THÈSE

LES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE
DANS LES ÉTATS DÉPRESSIFS

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 29 Novembre 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques ALBERTI

né le 9 Février 1938

à LYON (3^e)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

J. F. CIER

Assesseurs :

MM. M. LEVRAT
J. DORCHE

Conseiller Administratif:

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - GARIN - GATE - MARTIN - GABRIELLE - SANTY -
DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY

--

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique Urologique
P. PONTIUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique
M. CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
R. FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique Médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique Médicale A
R. SOHIER	Bactériologie
G. NETIEN	Botanique et cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie

L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (I)	Physique nucléaire appliquée à la médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Pathologie générale et expérimentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (I)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
CH. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. MARION	Clinique de chirurgie et d'Orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière médicale et Législation pharmaceutique
L. MANSUY (I)	Neurochirurgie
L. REVOL (I)	Hématologie
J. LECUIRE (I)	Neurochirurgie
H. LIARAS (I)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
P. GOINARD (I)	Clinique thérapeutique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie cardiaque
M. PONT (I)	Médecine générale
J. TRAEGER (I)	Pathologie métabolique et rénale
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies infectieuses

(I) Professeurs à titre personnel

G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
X	Pathologie chirurgicale
X	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
X.....	Physiologie et Pathologie obstétricales
X.....	Hygiène et Action sanitaire et sociale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
De SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène
MALLEIN	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physiologie biologique
TOMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES Fr.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie

ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie infantile
BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
BOUVIER	Rhumatologie
FREYCON	Pédiatrie
LA PRAS	Neuro-chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electroradiologie
DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-Vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
MORGON	O.R.L.
PAUPERT-RAVAULT M.	Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-phtisiologie
BEL	Médecine générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie obstétricale
MAYER	Cancérologie
SISTERON	Chirurgie thoracique et Cardio-vasculaire
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
VILLIERS	Chirurgie générale
LOUISOT	Chimie biologique
COURJON J.A.	Neuro-psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale
De MOURGUES G.	Chirurgie générale
DUMONT Martial	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
DEVIC	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
GARDE	Médecine générale
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
FERRIN André	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
CHASSARD	Electroradiologie
GARMIER	Obstétrique
DUMAS	Stomatologie
SCHNEPP	Orthopédie
NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur Paul GIRARD

Assesseurs : MM. GARDE A.

REVOL L.

FAUCON G.

A MON PERE

Il nous a montré le
chemin.

Il a toujours été
un Père et un ami

A MA MERE

Dont la vie est un exemple
d'amour et de sacrifice

A MA FEMME

Bien faible témoignage
de mon amour

A MON FILS, A MA FILLE

Ils sont ma joie de vivre

A MES FRERES, A MES SOEURS

A MES BEAUX PARENTS

Nous leurs sommes reconnaissant
de leur aide et de leur confiance .

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Paul GIRARD
Chaire de Pathologie générale et expérimentale

Il nous fait le grand honneur de
présider cette thèse.

Nous aurions aimé compter au nombre
de ses élèves.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre gratitude et de notre
très profond respect.

=====

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur L. REVOL
Chaire de Pharmacie galénique

Monsieur le Professeur G. FAUCON
Chaire de Biologie médicale et pharmacodynamique

Monsieur le Professeur A. GARDE
Professeur Agrégé de Médecine Générale

Nous les remercions d'avoir
accepté avec bienveillance de juger ce
travail.

Nous les prions de bien
vouloir trouver ici le témoignage de
notre reconnaissance.

=====

A MESSIEURS LES MEDECINS ET LES CHIRURGIENS DE

L'HÔPITAL DE VIENNE

AU DOCTEUR BROUSSOL

Médecin Chef de l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier

AU DOCTEUR E. SUEBINCK

Médecin-Assistant de l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier

Ils nous ont confié ce
sujet et n'ont ménagé
ni leur temps ni leurs
conseils dans l'élaboration
de cet ouvrage.

Qu'ils veuillent bien
accepter ici l'expression
de notre profonde gratitude
et de notre entier dévouement.

" Le plus extraordinaire, d'abord, c'est le désir de vivre reparu.

En prenant un avion je ne me dis plus :

S'il pouvait tomber !

mais

Pourvu qu'il ne tombe pas !

Et puis, pouvoir téléphoner, sortir, voir des gens sans qu'aucun voile pende
jamais entre l'interlocuteur et soi ,
aucun drap où l' on aimerait se vautrer.

Une fois debout, enfin, je ne suis plus couché .

(Lapallissade seulement pour ceux qui n'ont pas connu ce sort) ...

Ah ! La merveilleuse sensation de vivre enfin à la verticale ..."

DANINOS

" Le 36ème dessous "

GENERALITES

Personne n'ignore l'intérêt que l'on porte actuellement aux IMAO (le nombre des publications et des études concernant ces corps, en témoigne) et leur utilisation de plus en plus importante dans le domaine de la thérapeutique.

Personne ne méconnaît non plus le danger qui plane autour de leur prescription lié à leurs inconvénients.

Tout d'abord, nous voulons éviter tout malentendu en ce qui concerne l'action des IMAO dans les états dépressifs.

En effet, ce serait un non-sens, à l'ère de la médecine psychosomatique, de dissocier, au cours de l'analyse d'un effet thérapeutique quel qu'il soit, deux de ses composants essentiels : l'effet pharmacologique et l'effet "psychique", et de les considérer séparément, comme indépendants l'un de l'autre. On admet volontiers aujourd'hui que l'homme est un tout et qu'en réponse à une stimulation de quelque nature qu'elle soit, l'organisme répond de façon globale, en cherchant à s'adapter, grâce à l'interaction constante des facteurs psychiques sur les facteurs somatiques et vice versa.

De nombreuses recherches récentes, psycho-physiologiques notamment, ont pu mettre en évidence l'influence indéniable des facteurs psychiques sur les centres hypothalamiques. Comme, par ailleurs, on admet que la régulation de l'humeur dépend de centres hypothalamiques, on pourrait émettre l'idée qu'une action psychothérapeutique ou mieux encore, la relation médecin-malade, pourrait influencer le résultat thérapeutique obtenu avec les IMAO proprement dits, soit dans le sens d'une facilitation, d'un renforcement positif, soit au contraire, dans le sens d'un empêchement ou d'une diminution de l'effet thérapeutique. En conséquence, lorsque nous parlerons, dans les pages qui suivent, d'effet thymo-analeptique, nous devons comprendre que ce dernier sera la conjugaison ou la somme algébrique de deux valeurs, à savoir : l'effet médicamenteux à proprement parler et la relation médecin-malade. Il est impossible actuellement de chiffrer, dans un effet thérapeutique, la part qui

revient au médicament ou celle qui revient à la relation médecin-malade ou psychothérapeutique.

Les motifs qui nous ont poussé à entreprendre cette étude sont variées : c'est tout d'abord le pourcentage des guérisons observées et publiées par un grand nombre d'auteurs. Il est évalué à environ 50 à 70% des cas, qu'il s'agisse d'états dépressifs exogènes ou endogènes. Les échecs que représentent les 20 ou 30% restants constituent une "épine" dans la conscience des médecins ... Ils sont responsables de nos sentiments de doute et de nos interrogations quant au mécanisme réel des IMAO.

Comme nous le verrons plus loin, il n'est plus possible de donner à la seule augmentation du taux des catécholamines la responsabilité de l'effet thymo-analéptique.

Aussi, le problème des IMAO est-il encore entouré de nombreuses inconnues.

D'autres motifs encore nous ont incité à entreprendre cette étude : il s'agit des récents travaux qui montrent la corrélation entre l'utilisation des thérapeutiques anti-dépressives et l'augmentation du nombre des rechutes de dépression et donc du nombre d'hospitalisations en général, avec ses conséquences professionnelles, économiques et sociales.

Nous adopterons le plan suivant :

Premier chapitre

La MONO-AMINE-OXYDASE

A. - Problèmes des substrats, de la pluralité des MAO, et consitution.

a) Substrats de la MAO :

- favorisant l'oxydation
- ralentissant sans inhiber
- inhibition

b) Pluralité des MAO mise en évidence par :

- influence de la température
- influence du pH
- rôle de certains corps
- expériences de fractionnement
- action des IMAO.

c) Constitution de la MAO :

- Coenzyme comprenant :
 - . Riboflavine
 - . groupements prosthétiques :
 - métal cuivre
 - groupement sulfhydrile
 - pyridoxal-5-phosphate

B. - Mécanisme d'action des MAO

C. - Conclusion

Deuxième chapitre

LA SEROTONINE

A. Répartition dans l'organisme :

- Système nerveux central
- sang
- urine
- liquide céphalo-rachidien
- tractus digestif
- autres organes

B. Localisations intra-cellulaires et moléculaires

C. Métabolisme :

- Synthèse
- catabolisme

D. Actions pharmacodynamiques :

- sur le système nerveux central et le sommeil
- sur les fibres musculaires isolées
- sur le système cardio-vasculaire
- sur l'hémostase, la résistance et la perméabilité capillaires
- sur les sécrétions exocrines
- sur le métabolisme des glucides

E. Mimétiques et antagonistes :

- substances mimétiques
- substances antagonistes
 - .. dérivés indoliques de structure simple
 - .. dérivés indoliques de structure complexe
 - .. Dérivés de structure tricyclique
 - .. dérivés de structure polycyclique

F. Modificateurs du métabolisme de la Sérotonine.

G. Conclusions

Troisième chapitre

LES CATECHOLAMINES

A. Distribution

B. Biosynthèse :

- voie principale et ses différentes étapes
- voie accessoire.

C. Catabolisme :

- inactivation chimique :
 - . 1^o O-méthylation
 - . la désamination
- inactivation physique

D. Formes de réserve :

- 2 "pools"
- 4 "pools"

E. Fonction des amines catéchiques :

- drogues qui modifient le taux des amines biogènes
- autres fonctions

Conclusions.

Quatrième chapitre

LES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE

- Classification :

- Hydrazines
- Hydrazides
- Amines

1°) Influence selon la voie d'administration.

2°) Transport des IMAO à travers l'organisme.

3°) Métabolites responsables de l'action des IMAO.

4°) Distribution au niveau des organes :

- . Difficulté de franchissement de la barrière hémato-encéphalique
- . Phénomènes qui facilitent la pénétration de certains IMAO.

5°) IMAO, leurs récepteurs et leurs mécanismes d'action chimique.

- . Autres enzymes inhibés par les IMAO et qui ne sont pas des MAO
- . Mécanisme d'action des IMAO :
 - action sur le groupement sulfhydrile de la MAO.
 - action sur le constituant flavinique de l'enzyme.

6°) Effets des IMAO sur les systèmes enzymatiques :

- . Sélectivité d'action des différents IMAO.
- . Antagonisme et mimétisme.
- . Antagonisme entre IMAO.
- . IMAO et précurseurs de la Sérotonine.
- . Restauration de la MAO.
- . Activités des IMAO.

- au niveau du système nerveux central :

- effet anti-dépresseur
- effet psychanaleptique
- action sur l'EEG
- action sur le sommeil

- activités cardio-vasculaires -

- effet analgésique
- pression artérielle
- débit coronarien
- lésions myocardiques
- thromboses
- épargne d'oxygène

- activités diverses :

- urée sanguine
- action antalgique
- action sur la stérilité masculine ??

7°) Formes d'élimination des IMAO.

8°) Commentaires et discussions.

Cinquième chapitre

LES ETATS DEPRESSIFS

I°) Séméiologie des états dépressifs.

Trouble fondamental de l'humeur.

A. Classification selon la symptomatologie :

- syndrome dépressif simple
- syndromes mélancoliques francs
- syndromes mélancoliques sévères
- syndromes hypochondriaques
- syndrome dépressifs complexes associés à une psychose non spécifiquement dépressive. Schizophrénie.

Schizophrénie

Dépressions au cours des délires chroniques

dépressions des caractériels.

B. Classification selon le terrain et les facteurs étiologiques

I) Dépressions exogènes ou psychogènes :

- a) dépressions réactionnelles
- b) dépressions d'épuisement
- c) dépressions névrotiques
- d) dépressions constitutionnelles.

II) Dépressions endogènes :

- a) Psychose maniaco-dépressive
- b) Mélancolie d'involution

III) Dépressions symptomatiques

- a) d'affections cérébrales
 - Paralysie générale
 - Artériosclérose cérébrale
 - Atrophie cérébrale des démences

Atrophie cérébrale des démences

Tumeurs cérébrales

Accès épileptiques

Suites d'un traumatisme crânien

Maladie de Parkinson.

b) de troubles endocrino-métaboliques

Dépressions hypofolliculiniques (Nancy).

c) de certaines thérapeutiques

Dépression résérpinique

Neuroleptiques (Halopéridol).

d) états dépressifs de "surcharge" (Ethylysme).

Conclusions.

Sixième chapitre

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- 1°) Contre-indications et indications selon la gravité du tableau clinique
- 2°) Contre-indications en relation avec la prédominance d'un ou de plusieurs symptômes
- 3°) Etats où les IMAO ne représentent qu'un traitement d'appoint
- 4°) Incidents et accidents thérapeutiques :
 - A. Accidents neuro-psychiques :
 - a) incidents psychiques
 - b) incidents neurologiques.
 - B. Incidents cardio-vasculaires
 - a) crises d'hypotension
 - b) crises hypertensives
 - C. Incidents hépatiques
 - D. Effets mineurs divers
 - E. Accidents d'incompatibilité
 - avec l'Imipramine et ses dérivés
 - avec la péthidine
 - avec les sympathico-mimétiques
 - avec les extraits thyroïdiens
 - avec les drogues hépato-toxiques
 - avec les anti-coagulants
 - avec un anorexigène amphotaminique
 - avec certains aliments : fromages...
 - F. Associations favorables avec les IMAO
 - avec les neuroleptiques et les tranquillisants
 - avec les barbituriquescorrection des incidents secondaires.

POSOLOGIE.DELAI D'ACTION.PRINCIPAUX IMAO UTILISES EN CLINIQUE ET EN FRANCE.1°) Les hydrazides :

- Iproniazide ou Marsilid
- Isocarboxazide ou Marplan
- Nialamide ou Niamide
- Iproclozide ou Sursum

2°) Les hydrazines :

- Hydrazino-octane ou Nimaol (Ximaol)
- Phénelzine ou Nardelzine.

3°) Les amines :

- Tranylcypromine ou Tylciprine.

Choix de l' IMAO

Conclusions.

Premier chapitre

LA MONO AMINE OXYDASE

On trouve la mono-amine-oxydase (MAO) chez tous les vertébrés et même chez certains invertébrés. Tous les tissus, qu'ils soient d'origine ecto, méso ou endodermique, la contiennent. Elle prédomine au niveau de l'hypothalamus. Son taux varie peu au niveau des autres structures de l'encéphale. Son siège principal se situe dans la cellule au niveau des mitochondries : 70% d'après Zeller et dans une proportion moindre, au niveau des microsomes, dans le cytoplasme.

La M.A.O. fut découverte en 1928 par Mary Hare qui la nomma "Tyramine oxydase" pour désigner la fonction d'un enzyme présent dans les homogénats de foie. Blaschko et coll. montrèrent en 1937 l'identité entre la "tyramine oxydase", l'aliphatique-amine-oxydase et l'adrénaline-oxydase.

Vers 1949, la découverte de la voie de l'O-méthylation a mis en doute le rôle physiologique de l'enzyme vis-à-vis du métabolisme des catécholamines.

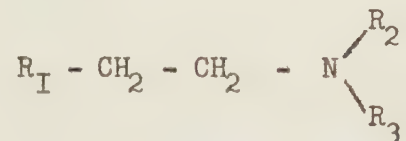
Enfin, en 1952, Zeller et coll. lui donnèrent son nom définitif pour la distinguer de la diamine oxydase. C'est également Zeller qui montra l'action inhibitrice, tant in vivo qu'in vitro de l'Iproniazide sur la M.A.O.

A. PROBLEMES DES SUBSTRATS, DE LA PLURALITE DES M.A.O. ET CONSTITUTION

a) Substrats de la MAO

De nombreuses substances physiologiques subissent l'attaque de la monoamine oxydase : tyramine, tryptamine, sérotonine, octopamine et surtout catécholamines : adrénaline, noradrénaline et leurs dérivés méthylés.

Mais on admet plus généralement aujourd'hui que les MAO attaquent essentiellement des corps tels que les amines aliphato-aromatiques du type :



où R_I est un substituant aromatique ou hétérocyclique sur le carbone bêta. R_2 et R_3 sont habituellement des hydrogènes ou des groupes méthyles.

- Substrats favorisant l'oxydation :

L'action de la M.A.O. sur le substrat n'est pas influencée par le remplacement d'un hydrogène sur le carbone bêta.

L'introduction des groupements en position para du cycle phénylique des aralkylamines exalte fortement l'affinité de l'amine pour le site catalytique de la M.A.O., c'est ainsi que la tyramine se désamine bien plus rapidement que la phényléthylamine.

- Substrats ralentissant sans inhiber :

Ils sont obtenus par le remplacement d'un ou des deux hydrogènes sur l'azote par les groupements méthyles (tels que la N,N-diméthyltryptamine ou la N-N-diméthyle-tyramine).

- Inhibition :

1. On sait que certaines amines médicamenteuses comme l'amphétamine et l'éphédrine, qui sont détruites lentement dans l'organisme, inhibent la M.A.O. en agissant par compétition.

2. Certaines substitutions sur le carbone alpha ou le carbone bêta inhibent la désamination oxydative :

- sur le carbone alpha : citons, parmi les composés obtenus par substitution sur le carbone alpha : l'alpha-méthyltryptamine et l'alpha-éthyltryptamine. (Donc aucun des hydrogènes sur le carbone ne doit être substitué par d'autres radicaux).

- sur le carbone bêta : si les deux hydrogènes sont remplacés par des groupements méthyles, il n'y a pas d'oxydation.

3. L'introduction d'un groupement oxhydrile en position ortho par rapport à la chaîne latérale portant le groupement amine primaire, empêche l'action de la M.A.O. (Gorkin).

b) Pluralité des M.A.O.

De nombreux arguments, physiques, chimiques, pharmacologiques et histochimiques - des arguments aussi bien quantitatifs que qualitatifs^(I) de la M.A.O. vis-à-vis des divers substrats, selon l'organe pour une même espèce et dans le même organe pour des espèces différentes sont en faveur de la pluralité des M.A.O.

Facteurs physiques :

- Influence de la température.

La pré-incubation d'une préparation enzymatique de foie de rat à 48° pendant 45 minutes supprime totalement l'aptitude de désaminer la tyramine, mais ne réduit que de 54% l'intensité de la désamination de la benzylamine.

- Influence du pH.

Le rapport de vitesse de désamination de la tyramine et de la benzylamine à pH=7,45 est de 2,6. Par contre, à pH alcalin= 9,3 l'effet est inverse. (I.S. Severina et Gorkin - 1963).

- Rôle de certains corps.

. L'oxydation de la tyramine (foie de rat) est inhibée à 50% à raison de $2,5 \cdot 10^{-4}$ mole/litre, par la 8-oxy-quinoléine, mais en ce qui concerne la benzylamine, l'effet est nul.

. Les alcools primaires qui diffèrent, par la longueur de la chaîne hydrocarbonée non ramifiée, sur l'activité de la M.A.O. du foie de rat, ont une action variable sur la désamination de la L-noradrénaline et de la tyramine.

(I) - des arguments aussi bien quantitatifs que qualitatifs d'activité de la MAO...

- Expérience de fractionnement.

Le fractionnement des extraits de foie de lapin ou de taureau par l'acétone a entraîné l'apparition de fractions enzymatiques de rapports d'activité différents à l'égard de la tyramine et de la butylamine.

Verevkina-Gorkin, N.A. Kitrosskiy-L.B. Klyachtorin et Coll. ont obtenu, toujours par fractionnement, une fraction protéique contenant une amino-oxydase agissant sur la méta nitro para oxybenzylamine mais non sur la para nitro phényléthylamine.

D'autre part, les tissus du mastocytome (tumeur contenant des cellules dites "en nuages", mastocyte d'Erhlich) du tissu conjonctif de souris, montrent l'existence d'une amino-oxydase agissant sur la dopamine et non sur la sérotonine ou l'histamine.

- Action des I.M.A.O.

Nous savons, actuellement, que les différents I.M.A.O. agissent différemment sur les diverses concentrations des catécholamines cérébrales pourtant assez proches structuralement.

c) Constitution de la MAO :

Elle est pour ainsi dire inconnue. On possède quelques connaissances concernant la composition de son coenzyme qui, en plus de la riboflavine, comporterait des groupements prosthétiques constitués par :

- un métal , le cuivre
- un groupement sulfhydrile
- et le pyridoxal-5-phosphate.

I. en faveur de la Riboflavine :

La constatation par Hawkins d'une baisse de l'activité de la MAO chez des rats déficients en riboflavine fait suspecter que le coenzyme est la riboflavine. Pourtant, l'administration de cette dernière ne restaure pas l'activité de la M.A.O. Pour Wiener, Distler et Sourkes (1963), la déficience en riboflavine rend la M.A.O. plus sensible à l'action de l'Iproniazide.

2. En faveur du pyridoxal-5-phosphate :

Yamada et coll. ont obtenu à partir du sang de boeuf une MAO

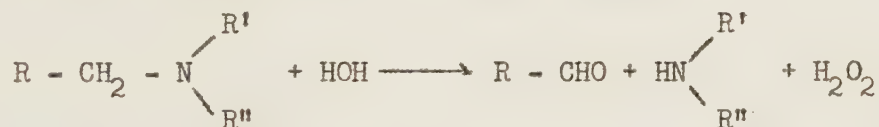
plasmatique cristallisée à laquelle ils ont attribué deux groupements prosthétiques : un métal, le cuivre, et un autre corps qui est le pyridoxal-5-phosphate.

3. En faveur du Cuivre (Cu^{++}) :

Ogawa et Kubosanal (1963) réduisent les effets inhibiteurs des dérivés hydrazinés plus complètement en présence d'un excès d'ions cuivriques et d'ions ferriques et de ce fait avancent l'hypothèse que l'un des groupements prosthétiques de l'enzyme est le cuivre. Ils suggèrent aussi que le groupement sulfhydrile pourrait constituer un autre groupement prosthétique.

B - MECANISME D'ACTION DE LA M.A.O.

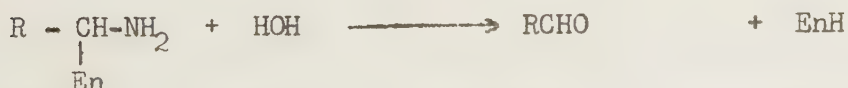
La désamination oxydative catalysée par la M.A.O. peut être représentée par la formule suivante :



Dans cette équation, R' et R'' correspondent presque toujours à $-\text{H}$ ou à CH_3 . Le composé aldéhydique formé $\text{R}-\text{CHO}$ est ultérieurement transformé en acide $\text{R}-\text{COOH}$ par l'aldéhyde oxydase et H_2O_2 est rapidement décomposé par les catalases.

Zeller explique ces mécanismes de la façon suivante :

Soit RCH_2-NH_2 , un quelconque substrat de la M.A.O., EnH et Ac respectivement les symboles de l'enzyme et de l'accepteur d'hydrogène. Par transfert, d'un des hydrogènes en alpha du substrat à l'accepteur d'hydrogène, le substrat se lierait par des covalences à la molécule d'enzyme.



Ce processus implique la formation d'un complexe enzyme-substrat. Deux types de complexes sont à considérer selon la disposition du substrat sur le centre actif de l'enzyme :

- l'un eutopique conduit à la désamination,
- l'autre, dystopique, n'implique pas la dégradation du substrat.

La majorité des substrats donnent lieu aux deux formes de complexes. Ainsi pourrait-on expliquer les différences d'activité que la M.A.O. manifeste vis-à-vis des substrats homologues et ainsi s'explique sa stéréo-spécificité. Ainsi, les benzylamines substituées en ortho, méta, para, par des halogènes, les différents dérivés méthoxylés ne sont pas des substrats de même qualité. Les dérivés méta sont des substrats très supérieurs aux dérivés ortho et para.

Quant à la mescaline qui comporte en 3.4.5. des substituants méthoxy, elle ne formerait pas de complexe eutopique. Elle n'est pas désaminée bien qu'elle présente la structure définie pour les substrats de la M.A.O. Par contre, elle subirait l'attaque de la diamino oxydase.

- Belleau explique de façon plus approfondie encore les différents moments ou stades de la formation du complexe enzyme-substrat et de la désamination :

1. L'amine se rapproche du site catalytique de la M.A.O. en réagissant tout d'abord avec la partie électrophile de cette dernière. On peut admettre que pour cette réaction, un cation métallique produit une attraction de l'électron de l'hydrogène, lequel subit un arrachement depuis la carbone alpha de l'amine.

2. La conformation de la surface active de l'enzyme change sous l'action du substrat.

3. Séparé du carbone alpha de l'amine, le proton se rapproche spatialement du groupe accepteur du site catalytique, grâce au changement de conformation de l'enzyme et acquiert la possibilité de réagir sur celui-ci. On pense que la composante flavinique pourrait tenir le rôle de ce groupement accepteur. La réaction du proton sur l'accepteur n'est donc pas la cause mais la conséquence de la formation d'un véritable complexe enzyme-substrat (intervenant d'après Gorkin au moment de l'interaction du métal du site catalytique avec le substrat.

EN CONCLUSION :

Il ne semble plus souhaitable qu'il existe une seule M.A.O. intervenant dans toutes les désaminations concernant les amines biogènes. Actuellement, on peut admettre qu'il existe :

- soit des monoamines oxydases ; ces M.A.O. ont une structure qui diffère d'une espèce animale à l'autre et même, dans une espèce donnée, d'un organe à l'autre. Ainsi, la M.A.O. du foie diffère de celle du cerveau.

- soit un système enzymatique ayant des fonctions désaminantes différentes, selon les diverses amines biogènes, grâce à des "sites" catalytiques. Il est difficile de trancher ce noeud gordien, du fait de l'impossibilité physique d'isoler une M.A.O. pure à cause de sa liaison étroite aux éléments structuraux de la membrane lipo-protéique des mitochondries.

Il faut signaler en outre, qu'une même M.A.O. peut présenter une affinité différente suivant la valeur du substrat qu'on lui propose, sans compter les barrières enzymatiques des autres éléments cellulaires qui ont une perméabilité différente aux divers substrats et aux inhibiteurs de monoamine oxydase.

Les diverses mono-amine oxydases ont des rôles physiologiques voisins mais néanmoins différents.

Deuxième chapitre

LA SÉROTONINE

Pour la rédaction de ces quelques lignes, nous nous inspirerons largement de l'article très complet de J. JACOB et C. LAFILLE.

La participation de la Sérotonine à de nombreux processus physiologiques et pathologiques ne fait plus aucun doute.

Nous étudierons successivement sa répartition dans l'organisme, les stades successifs de son métabolisme, ses actions pharmacologiques et ses substances mimétiques et antagonistes.

A - REPARTITION DANS L'ORGANISME

I. Système nerveux central :

La distribution de la Sérotonine au niveau du système nerveux central équivaut à peu près à celle des catécholamines. On la trouve à une concentration maximale au niveau des structures du tronc cérébral, de la formation réticulaire diencéphalique et de la région septale. On la localise encore dans le Noyau caudé, dans le putamen et dans certaines zones de substances grise du rhinencéphale primitif (par contre, elle est absente des bulbes olfactifs).

On la trouve en quantité minime dans la substance blanche, chez le chien et le chat, de même que dans le néo-cortex.

Gloor (1955) a insisté sur l'importance de la présence de Sérotonine

tout au long des voies polysynaptiques qui s'intègrent dans un système de relais cortico-hypothalamique prenant leur origine au niveau de l'amygdale et passant par le cortex pyriforme, l'hippocampe et le noyau septal. Et l'on sait l'importance de ce système dans l'intégration du comportement instinctivo-émotionnel tant chez l'animal que chez l'homme.

2. Le sang :

Le sang contient des quantités variables de Sérotonine selon l'espèce animale. Elle est presque exclusivement localisée dans les plaquettes. Sa concentration est due à un phénomène actif.

3. L'urine :

On y retrouve la Sérotonine en quantité faible quoique notable. Son élimination est accentuée chez la femme enceinte ainsi que dans les tumeurs carcinoïdes du grêle.

4. Liquide céphalo-rachidien :

On n'y trouve la Sérotonine qu'à l'état de traces.

5. Tractus digestif :

On la localiserait essentiellement dans la couche muqueuse au niveau des granules entéro-chromaffines.

6. Autres organes :

Nous ne ferons que les citer : peau, foie, coeur, poumons, reins...

B - LOCALISATIONS INTRA-CELLULAIRES ET MOLECULAIRES

Il n'y a pas de répartition uniforme dans les cellules. La majeure partie de la Sérotonine se situe dans des granules spéciaux qui ont été isolés par centrifugation. Ces granules sont différents des mitochondries. Pour Giarman et Schanberg, la 5 HT se situe dans le corps du neurone même.

- Durée de vie, forme active et forme de réserve :

La durée de vie de la Sérotonine varie selon qu'elle est exogène ou endogène. Pour des raisons physiologiques et pharmacologiques, on admet également qu'il existe une forme libre active et une forme liée inactive. On connaît mal encore la nature des molécules qui assurent la "liaison" de la Sérotonine.

- Pour certains, ce serait l'A.T.P. qui formerait un complexe avec la 5 HT ; mais d'autres pensent que si l'A.T.P. intervient, c'est surtout pour fournir l'énergie à un système actif de transport et de rétention.

- Récemment il a été suggéré que l'acide ribonucléique "lie" les amines catéchiques et cette hypothèse pourrait être étendue à la 5 HT (Schumann, 1963).

- Autres corps intervenant dans l'action de la Sérotonine par leur présence : il s'agit de l'héparine, de l'acide hyaluronique et des micopolysaccharides. Leur présence quantitative constante dans les matocytomes avec la Sérotonine ne peut être le seul fait du hasard mais reflète bien des relations physiologiques évidentes .

C - METABOLISME

a) Synthèse : Les voies de la synthèse de la Sérotonine prêtent peu à discussion. Elle se fait à partir du tryptophane alimentaire. On sait actuellement, que le L-tryptophane est d'abord hydroxylé par un enzyme spécifique, la L-tryptophane-5-hydroxylase, localisée dans une fraction particulière, en présence d'ions cuivriques et d'acide ascorbique. Cette réaction est vraisemblablement celle qui limite la production de Sérotonine car on n'a pas encore pu isoler le 5 hydroxytryptophane dans les conditions normales. Après cette hydroxylation, le stade suivant (seconde étape), non spécifique, est une décarboxylation par un enzyme cytoplasmique dont le coenzyme est le pyridoxal-5-phosphate. La décarboxylase n'est pas spécifique du 5 HTP. Cette réaction conduit à la Sérotonine ou 5 HT.

b) Catabolisme : la dégradation de la Sérotonine s'effectue principalement par la MAO selon les stades successifs suivants : il y a d'abord

transformation en 5-hydroxy-indole acétaldéhyde qui sera transformée à son tour par une aldéhyde déshydrogénase à D.P.N. en acide 5-hydroxy-indole acétique.

Cette voie reste la voie essentielle utilisée par l'organisme.

Cependant, d'autres voies métaboliques sont possibles mais d'importance secondaire. Ainsi, on peut avoir la 5-méthoxy-N-méthyl Tryptamine, la 6-hydroxy-mélatonine, la cynurecinnamine ...

La céruléoplasmine qui fonctionne comme une oxydase à cuivre peut transformer la Sérotonine en Quinone-imine inactive. Lorsque l'activité de la déshydrogénase est modérée, une grande partie de l'aldéhyde est transformée en pigments par des enzymes oxydants.

- Lieu du catabolisme : la destruction se fait non pas au niveau du foie, mais en grande partie au niveau des poumons. La moitié de la Sérotonine est renouvelée en trois heures in vivo. Son élimination en 5 HIAA, au niveau urinaire, s'explique par le fait que c'est un acide ionisable, donc hydrosoluble. Cependant, les formes de Sérotonine acétylées ou conjuguées existent mais n'ont pas une grande importance pratique. La 5 HIAA ne représente que 32% de la Sérotonine totale, endogène chez le rat, 20% chez l'homme et 1% chez le lapin.

En ce qui concerne les 80% restants chez l'homme, de sérotonine, nous devons en déduire qu'ils doivent emprunter d'autres voies cataboliques que l'on ignore actuellement.

En conséquence, le dosage urinaire de la 5 HIAA ne reflète que partiellement le métabolisme de la Sérotonine. Il est difficile de lui accorder une grande signification physiologique. Le dosage urinaire n'est utile et significatif que dans les tumeurs carcinoïdes du grêle à cause des grosses quantités de Sérotonine métabolisée et excrétée dans cette entité pathologique.

D - ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

I°) Système nerveux central

- Les méthodes d'étude sur le cerveau isolé comprennent :

- l'injection directe dans les ventricules
- l'administration du précurseur de la 5 HT, la 5-hydroxy-tryptophane souvent combiné à un IMAO.
- les études des antagonistes de la 5 HT.

L'injection intraventriculaire de 5 HT entraîne une léthargie. Si l'on associe un IMAO et du 5-hydroxy-tryptophane, on obtient de l'excitation, des tremblements et des convulsions.

Laquelle de ces deux réactions répond au rôle physiologique de la 5 HT ? Telle est la question que l'on se pose. Aucune réponse n'est d'ailleurs possible, car ces expériences utilisent des doses qui sont loin d'être physiologiques.

D'autres expériences ont montré que, finalement, la 5 HT qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, éveille le cerveau en produisant une vaso-constriction. Mais la 5 HTP qui lui traverse cette barrière, se crée, à partir de lui, la Sérotonine qui possède des effets inhibiteurs, synchronisateurs sur une préparation de cerveau désynchronisée.

- Chez l'animal entier, in vivo, deux cas sont à considérer :

- avec des doses modérées (5 à 20 mg/kg)

L'effet obtenu est une sédation, ceci chez le chat, la souris et le chien. L'effet est douteux chez le rat. Divers anesthésiques sont potentialisés de même que les narcoses barbituriques.

- avec des doses élevées,

chez le chien, le chat et le lapin, l'effet obtenu est une stimulation avec, entre autres symptômes : de la tachypnée, une mydriase, une pilo-érection, de la tachychardie, des tremblements et de l'ataxie.

Chez le lapin, on observe une hyperthermie avec des crises convulsives et un électro-encéphalogramme complètement désynchronisé qui rappelle celui provoqué par le LSD.

En fin de compte, il semble qu'à doses faibles le 5 HTP exerce une action sédative et à fortes doses, une action inverse.

- Chez l'homme, l'étude électro-encéphalographique après injection intra-veineuse du précurseur de la Sérotonine (100 mg de 5 HTP) révèle une

légère action sédatrice pouvant aller jusqu'à l'endormissement.

- Quant à la Sérotonine exogène, administrée par voie générale, elle modifie peu ou pas le taux cérébral de 5 HT, du fait probablement qu'elle franchit très difficilement la barrière hémato-encéphalique. Cela explique son inactivité sur les structures centrales, sauf à doses très élevées.

Chez la souris, et le chat, injectée par voie intra-veineuse, elle entraîne une sédation. Elle demeure sans effet chez le chien. Chez le lapin elle exerce un effet protecteur vis-à-vis des convulsions électriques, strychniques et pentétrazoliques. Elle potentialise les effets de divers hypnotiques, inhibe certaines réactions conditionnées (chez le chien et le rat) et enfin, elle modifie l'activité électrique du cortex et des structures sous-jacentes.

- Action sur le sommeil :

Pour M. Jouvett, la Sérotonine liée serait responsable de la phase lente du sommeil.

La Sérotonine libre correspondrait à la première étape du sommeil paradoxal, à savoir : les pointes P.G.O.

2°) Action sur les fibres musculaires isolées :

Généralement, la Sérotonine exerce une action contracturante sur toutes les fibres musculaires et sur les fibres lisses en particulier au niveau :

- du tractus gastro-intestinal : son action spasmodique et contracturante est responsable de l'importante diarrhée des syndromes carcinoïdes du grêle.

- de la musculature bronchique : elle est responsable à ce niveau d'une broncho-constriction, qui peut créer une hypertension en amont (Coeur droit et Artère pulmonaire). C'est une action directe et sélective sur la petite circulation.

3°) Action cardio-vasculaire :

- Chez l'homme, par injection intra-veineuse rapide ou par perfusion lente, on obtient :

- sur le coeur : tachycardie et augmentation du débit sanguin.

- sur la tension artérielle on observe des effets qui dépendent étroitement de la dose et de la voie d'administration. Après injection rapide, 3 phases se succèdent :

- . hypotension brutale de courte durée avec bradycardie.
- . seconde phase d'hypertension
- . puis une hypotension à nouveau, plus durable que la première.

- Les effets vasculaires dépendent du territoire considéré.

4°) Actions sur l'hémostase, la résistance et la perméabilité capillaires :

- la Sérotonine n'agit que sur le premier temps de l'hémostase
- elle agit peu sur la résistance capillaire
- elle accroît la perméabilité capillaire.

5°) Actions sur les sécrétions exocrines :

On note une action anti-diurétique très modérée, chez l'homme.

6°) Action sur le métabolisme des glucides :

Elle se fait à plusieurs niveaux. Elle augmente l'action hypoglycémiante de l'Insuline et réduit l'hyperglycémie adrénalinique).

E - MIMETIQUES ET ANTAGONISTES

1°) Substances mimétiques :

- Il s'agit en général de corps ayant une parenté étroite avec la Sérotonine, tels que la tryptamine, l'homotryptamine, les substances mimétiques indoliques.

- Parmi les mimétiques non indoliques, on comprend l'amphétamine dont les actions centrales ne sont pas sympathico-mimétiques mais tryptamimétiques.

2°) Antagonistes :

- Ce sont les dérivés indoliques à structure simple à condition qu'on les administre à doses élevées.

- L'introduction de restes lourds sur l'azote indolique ainsi que divers doublements de la molécule, tout en réduisant considérablement les propriétés mimétiques, confèrent à ces corps des propriétés antagonistes.

- Dérivés indoliques complexes : Les plus actifs sont les amides non peptidiques, alcoylés ou hydroxyalcoylés. (Lysergamide, Bromylsergamide, Méthysergide) ou des composés peptidiques : ergotamine, dihydro-ergotamine...

Le Lysergamide est considéré en pharmacologie comme l'antagoniste le plus actif et le plus spécifique de la Sérotonine. Néanmoins, les propriétés antagonistes de ce corps ne recouvrent pas toutes les propriétés de la Sérotonine et même, parfois, certaines propriétés du Lysergamide potentialisent certaines actions de la Sérotonine.

- Dérivés de structure tricyclique : les deux les plus représentatifs sont :

. Cyproheptadine Merck

. BP 400 Sandoz

Ces deux corps ont des propriétés antisérotiniques supérieures à celles du Lysergamide.

- D'autres composés à structure polycyclique, à actions multiples et complexes tels que les phénothiazines y compris les chlorpromazine se rapprochent de ces derniers corps.

- Autres corps à propriétés antisérotiniques : le RO 2-9102, la morphine et la cocaïne.

F - MODIFICATEURS DU METABOLISME DE LA SEROTONINE

Ce sont, d'une part, les IMAO que l'on verra ultérieurement. D'autre part, les inhibiteurs des décarboxylases. Ils diminuent, semble-t-il, davantage le taux des amines catéchiques que celui de la Sérotonine.

La Résépine et les corps réserpiniques, font baisser le taux de la Sérotonine en inhibant sa liaison, donc en provoquant sa libération, la rendant dès lors plus accessible aux processus d'élimination et de dégradation.

Conclusion :

1°) Il n'est pas de corps qui antagonisent totalement tous les effets de la Sérotonine, d'où la notion de catégories multiples de récepteurs de la Sérotonine. On peut ainsi individualiser :

- des récepteurs où le Lysergamide antagonise la 5 HT,
- des récepteurs où le Lysergamide agit comme mimétique.
- des récepteurs où il n'agit ni comme antagoniste ni comme mimétique.

2°) Conclusion physiologique : pour Brodie, la Sérotonine est un médiateur chimique. Il s'inclut, de par son action para sympathico-mimétique, dans le système trophotrope, de Hess.

Troisième chapitre

LES CATECHOLAMINES

Le nom de catécholamines a été attribué principalement aux hormones de la médullo-surrénale. Ces corps sont :

Adrénaline, Noradrénaline et leurs métabolites urinaires immédiats.

Nous ajouterons à ces corps la Dopamine.

Cette dénomination vient de ce que ces corps possèdent deux fonctions phénol en position ortho et une chaîne latérale terminée par une fonction amine d'où leur nom de catéchol-amines.

Personne ne nie, actuellement, l'importance des amines biogènes dans le cerveau, mais leur rôle exact n'est pas encore élucidé. Sont-ils des transmetteurs d'influx nerveux ou assument-ils un autre rôle ? Il serait hasardeux de donner à ces questions une réponse affirmative.

Pour l'étude des Catécholamines, nous adopterons le plan suivant :

- . distribution
- . synthèse
- . catabolisme
- . Formes de réserve
- . fonctions des amines catéchiques.

I°) Distribution :

On trouve toujours ensemble et dans les mêmes régions du cerveau l'Adrénaline et la Noradrénaline. Toute drogue agissant sur l'une, agit aussi sur l'autre.

Le taux de concentration des amines varie selon l'espèce animale. (cerveau de chat: 6% d'Adrénaline ; cerveau de chien : 14%).

La proportion la plus forte se trouve au niveau de l'hypothalamus, et ce, principalement dans quatre régions préférentielles (chez le chien):

- . aire pré-optique
- . noyau supra-optique
- . noyau para-ventriculaire
- . région de la paroi du troisième ventricule.

La proportion est moindre au niveau de la partie médiane du thalamus. Elle décroît encore dans certaines régions du mésencéphale. Elle est très faible dans le bulbe (Vogt 1954-57). Le télencéphale et le cervelet n'en contiennent que des quantités minimales, en relation avec la présence de fibres adrénergiques vaso-constrictives. Au niveau du système nerveux périphérique où ces amines paraissent assurer le rôle de médiateur, leur répartition suit tous les trajets nerveux.

Comme nous le verrons ultérieurement, la Dopamine est un précurseur de l'adrénaline et de la Noradrénaline. Mais il semble, qu'à certains niveaux dans l'organisme, la Dopamine soit le produit terminal, notamment au niveau du Noyau Caudé et du Putamen. Ces deux noyaux ne contiendraient pratiquement ni Adrénaline ni Noradrénaline.

2°) Biosynthèse des catécholamines :

Nous emprunterons la plus grande partie de ce chapitre à l'article consacré aux catécholamines de Floch.

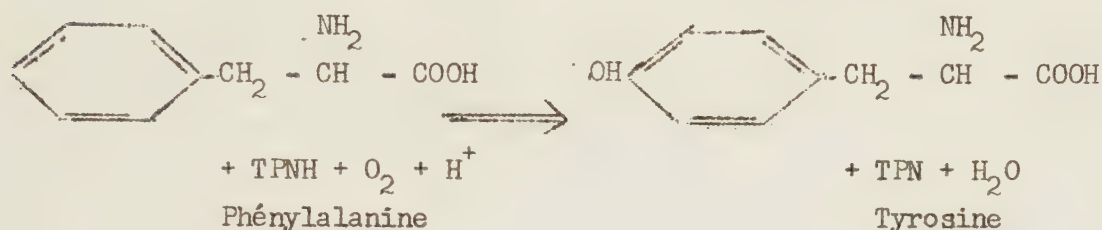
Nous attirerons d'emblée l'attention sur la notion de non spécificité des enzymes qui participent à la biosynthèse des catécholamines. (Axelrod 1953). La synthèse de ces dernières suit, schématiquement, les voies suivantes :

- voie principale : tryptophane-tyrosine-DOPA-Dopamine-Noradrénaline-Adrénaline
- voies accessoires : les précurseurs en sont certaines amines phénoliques telles que la tyramine conduisant à la Dopamine et à la Noradrénaline (Axelrod 1963), la p-octamine en passant par le p-sympathol, pour l'Adrénaline.

a) Différentes étapes de la voie principale :

Ces différentes étapes soupçonnées par des études de dégradation in vitro ont pu être confirmées par des techniques utilisant des corps radio-actifs. Toutes ces étapes intermédiaires sont connues grâce aux travaux de nombreux auteurs, mais principalement ceux de Udenfriend, Blaschko, Du Vigneaud ... etc ...

- Première étape : l'hydroxylation irréversible en para de la chaîne latérale du noyau aromatique de la phénylalanine, donne la tyrosine.



Cette étape se fait en réalité en deux temps dans lesquels interviennent deux enzymes différents et où l'acide tétra-hydropholique joue un rôle actif. C'est ainsi que l'on comprend l'effet inhibiteur des anti-foliques.

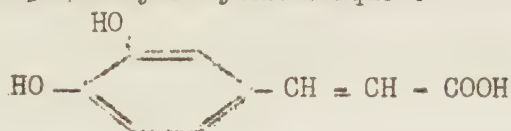
- Deuxième étape : l'oxydation de la tyrosine entraîne la formation de DOPA par greffe d'un second phénol à côté du premier (voir tableau des formules chimiques).

- Troisième étape : c'est la décarboxylation de la DOPA en Dopamine. Cette réaction est catalysée par la DOPA-décarboxylase, enzyme non spécifique (de même que pour les étapes suivantes), du fait de son activité de décarboxylation sur les alpha-amino-acides aromatiques et hétérocycliques (tyrosine, histidine ...). Cet enzyme est inhibé par l'Adrénaline. La DOPA-décarboxylase possède néanmoins une spécificité d'action. Ses substrats sont des acides aromatiques ayant un groupement métaphénolique.

Ses inhibiteurs pourront donc avoir une analogie de structure.

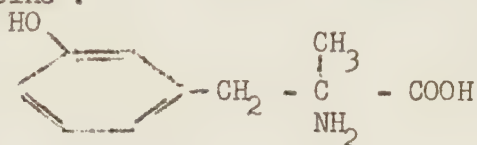
Par exemple :

dérivés de l'acide 3-4-dihydroxycinnamique :

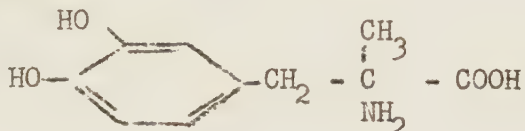


ou dérivés alpha-méthylés d'acides aminés aromatiques tels que

l'alpha-méthyl-m-tyrosine :



et l'alpha-méthyl-DOPA :



- Quatrième étape : hydroxylation de la Dopamine en Noradrénaline grâce à une hydroxylase : la 3-4-dihydroxy-phényl-éthyl-amine oxydase. Cette étape est importante par sa stéréo-spécificité (asymétrie sur le carbone 2).

- Méthylation de la Noradrénaline en Adrénaline :

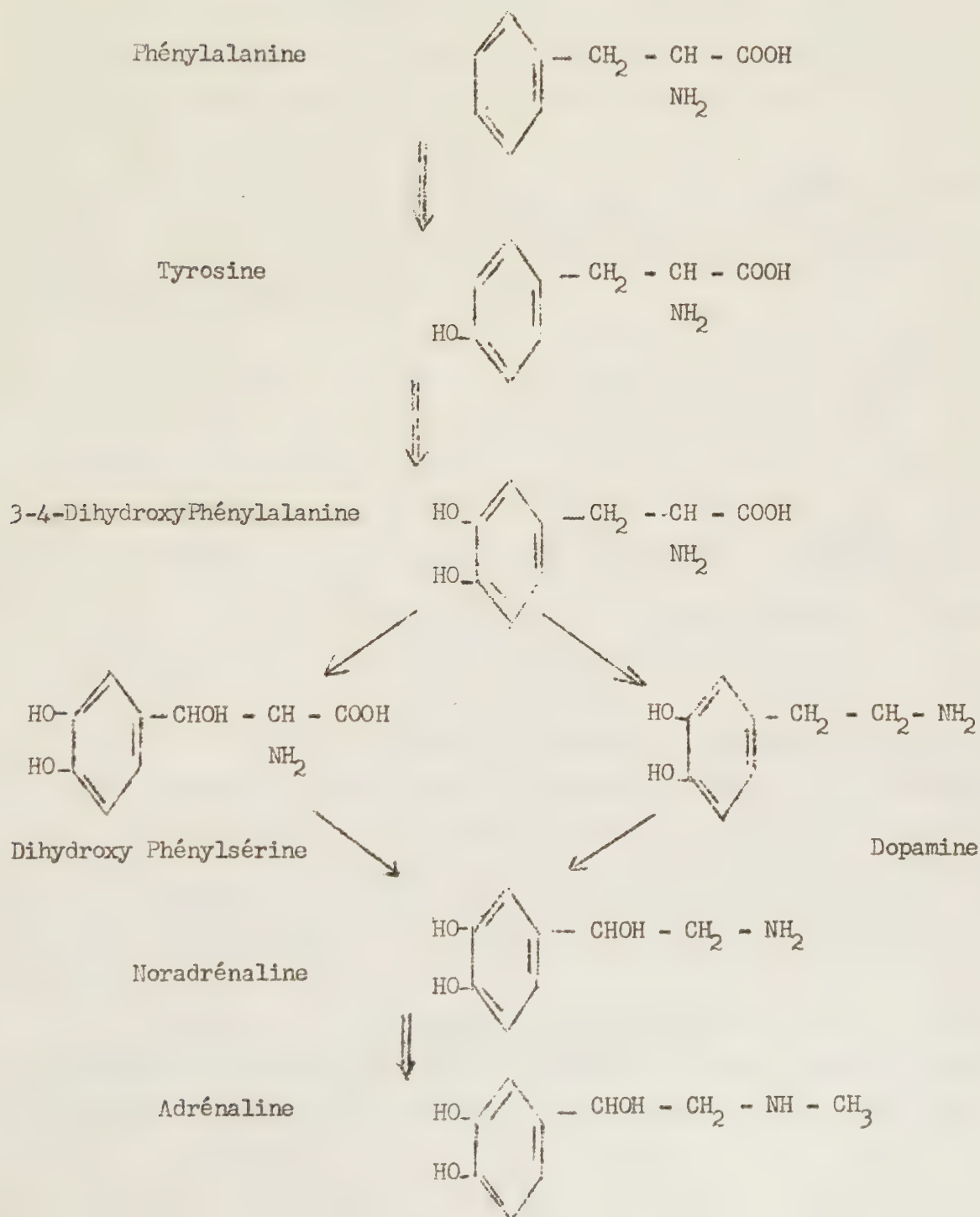
La réaction est en fait une transméthylation due à la 5-adénosyl-méthionine-méthyl-transférase. Comme nous l'avons vu lorsque nous avons évoqué la distribution de ces catécholamines, la synthèse peut s'arrêter à l'un des chaînons de cette succession de réactions, selon les organes.

Lieu de synthèse des catécholamines : il est variable. La synthèse s'effectue soit au niveau du système nerveux central, soit au niveau de la médullo-surrénale, soit dans les formations chromaffines extra-surrénaliennes, soit encore au niveau des fibres nerveuses adrénergiques.

3°) Catabolisme :

Plusieurs mécanismes semblent être responsables de l'inactivation des catécholamines libérées dans l'organisme. Deux mécanismes principaux ont été retenus :

TABLEAU DE LA BIOSYNTHESE DES CATECHOLAMINES

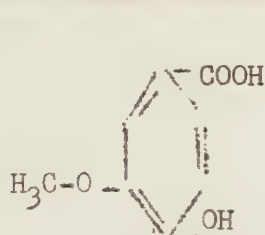


- l'un de nature chimique comporterait différentes étapes de transformation chimique (désamination oxydative par exemple).

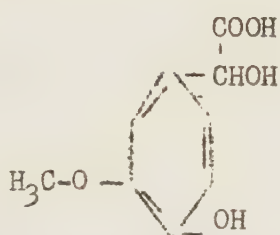
- l'autre, de nature physique et physiologique, permettrait la formation d'une substance réversible de réserve inactive.

a) Inactivation chimique : les hypothèses concernant l'oxydation de l'Adrénaline et de la Noradrénaline en Adrénochrome sous l'action de la cytochrome oxydase ne peuvent plus être retenues depuis les travaux d'Axelrod. L'Adénochrome n'est plus considéré comme un métabolite normal de l'Adrénaline.

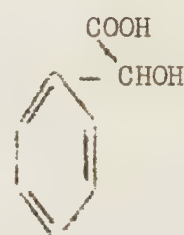
En 1957, Armstrong a réussi à isoler à partir d'urines de sujets porteurs de phéochromocytomes le métabolite principal des amines catéchiques : l'acide 3-méthoxy-4-hydroxy-mandélique, usuellement dénommé acide vanil-mandélique (A.V.M.)



vanilline



acide vanilmandélique



acide mandélique

Le produit terminal résulte de deux processus essentiels:

- . une désamination oxydative
- . une méthylation

Pour Armstrong, la désamination précède la méthylation. Axelrod, peu après, confirmait que le catabolisme comprend effectivement ces deux réactions. L'ordre de la succession de ces réactions restait encore à préciser. Des études ultérieures de ce même auteur, utilisant de l'Adrénaline et de la Noradrénaline traitées, soit chez l'homme normal, soit chez l'homme traité par des inhibiteurs enzymatiques, ont pu préciser l'ordre de ces deux processus.

I) L' O-méthylation : l'enzyme responsable de l'O-méthylation est la catéchol-O-méthyl transférase. C'est un enzyme non spécifique. Il est inhibé par le pyrogallol qui prolonge in vivo les effets

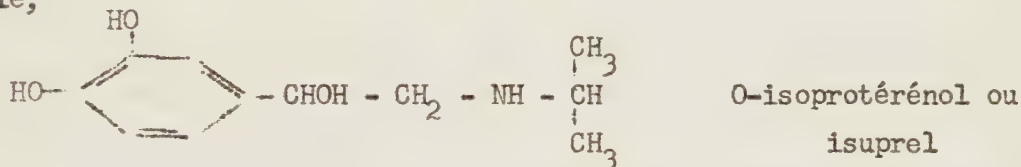
physiologiques de l'Adrénaline et de la Noradrénaline. Mais ce dernier produit se révèle particulièrement toxique chez l'homme. Biochimiquement, on trouve, après administration du pyrogallol :

- une excrétion accrue des catéchols (catécholamines inchangées).

- une diminution de l'excrétion des dérivés O-méthylés (métadrénaline, normétadrénaline, A.V.M. et 3-méthoxy-4-méthoxy-4-hydroxy-phénylglycol).

Sjoerdsma a attribué certaines hypertensions à un déficit enzymatique en O-méthyl transférase. C'est pourquoi il a proposé le test à l'Isuprel, facilement toléré par l'organisme.

L'Isuprel est un produit (voir formule) qui est uniquement O-méthylé,



et son dosage urinaire permet de chiffrer l'activité globale de l'O-méthyltransférase. Pour Axelrod, l'organisme doit utiliser principalement l'O-méthyl transférase au dépend de la MAO pour inactiver les hormones catéchiques circulantes ou libérées localement. Les dérivés O-méthylés ont une activité pharmacodynamique faible. (100 fois moins actifs que leurs précurseurs). Ce mécanisme d'O-méthylation est très rapide. Davantage pour l'Adrénaline que pour la Noradrénaline. Cette méthylation semble irréversible in vivo.

II) La désamination : cette réaction non spécifique dépend d'une MAO. Cet enzyme est très fortement inhibé... à 90% par l'Iproniazide, pour 10^{-4} M in vitro.

Pour Axelrod, l'Iproniazide, malgré cette inhibition ne semble pas avoir d'effet sur la vitesse de disparition de l'Adrénaline ou de la Noradrénaline tritiée. En conséquence, pour cet auteur, la MAO ne joue qu'un rôle accessoire dans l'inactivation des catécholamines. La MAO n'entrerait en jeu que pour détruire les amines étrangères et principalement la Sérotonine.

Sur le plan biochimique, l'inhibition donne les résultats suivants :

- aucune modification de l'élaboration des catécholamines.
- augmentation de l'excrétion urinaire de métadrénaline et de normétadrénaline.
- diminution de l'excrétion d'A.V.M. et du 3-méthoxy-4-hydroxyphényl glycol.

Les faits montrent que les deux mécanismes : O-méthylation et désamination, existent également dans l'organisme.

"L'O-méthyl transférase est l'enzyme responsable de l'inactivation pharmacodynamique. La MAO, l'enzyme de la dégradation biochimique des amines catéchiques". (Holtz).

En conclusion, le produit final commun à ces deux processus reste l'A.V.M. qui est le métabolite majeur. Ainsi, l'on n'ignorera pas l'intérêt de son dosage urinaire.

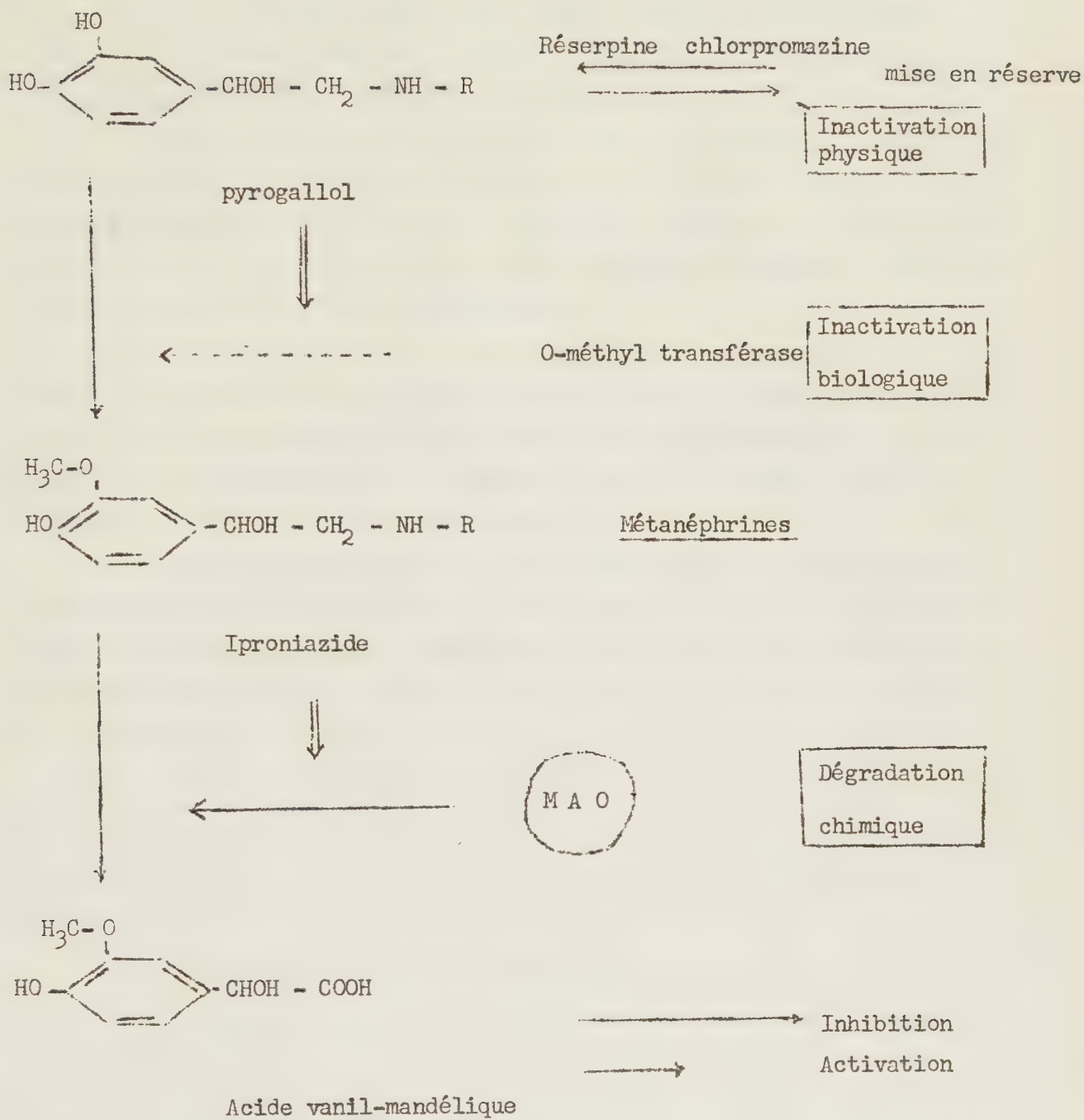
Quant aux dérivés gluco-conjugués ou sulfo-conjugués, ils ne sont pas retrouvés chez l'homme, mais seulement chez le rat (Axelrod).

b) Inactivation physique : après une injection intra-veineuse d'amines catéchiques tritiées, certains organes comme la rate, le foie, le rein et le cœur, s'enrichissent en catécholamines. Cette richesse résulterait de la captation, puis de la fixation, des catécholamines circulantes. Pour Axelrod, ces catécholamines "liées" et protégées de l'attaque enzymatique, sont physiologiquement inactives. C'est donc un processus d'inactivation aussi important que l'O-méthylation.

L'action de certaines drogues libérerait ces amines liées ou même pourrait inhiber leur fixation au niveau des organes pré-cités, les exposant ainsi à une destruction enzymatique plus rapide.

Notons parmi ces drogues : la Réserpine, la chlorpromazine, l'Imipramine et les amines sympathicomimétiques.

En conclusion, très peu d'amines catéchiques sont retrouvées intactes dans les urines. Les "métanéphrines" et surtout l'AVM sont les métabolites terminaux de ces amines.



4°) Formes de réserve :

Les formes de réserve des amines biogènes sont supposées appartenir à des compartiments ou "pools" distincts. Le nombre de "pools" varie selon les auteurs et selon les endroits.

a) Pour Trendelenburg, la Noradrénaline de réserve est emmagasinée dans deux pools. La libération des réserves de ces "pools" dépend de la nature du stimulus. Ainsi, l'un des "pools" peut libérer ses réserves sous l'influence de la tyramine ou celle d'une stimulation nerveuse. Tandis que l'autre n'est sensible qu'à la Réserpine.

b) Pour Kopin (1964), les catécholamines sont stockées dans quatre "pools". Ces "pools" sont sensibles à divers stimulus. Parmi ces quatre "pools" l'un est sensible à la tyramine. Il est extra-neuronal. Les trois autres "pools" intra-neuronaux répondent soit à la Réserpine, soit à la Tyramine, soit à la stimulation nerveuse.

De tout cet ensemble, on peut déduire que les catécholamines (Noradrénaline et Adrénaline) ont un rôle différent selon le lieu de leur réserve. En outre, certaines formes de réserve ne sont accessibles que par un stimulus bien défini. Certains "pools" seront sensibles exclusivement à la Réserpine ou à l'influx nerveux.

La MAO joue un rôle primordial de régulation. Pour Costa et coll. la MAO possède en effet un rôle important vis-à-vis de ces "pools" de réserve. Elle joue un rôle de régulateur dans le taux de réserve des amines biogènes. En inhibant la MAO, on augmente le taux de réserve au niveau des "pools".

5°) Fonctions des amines catéchiques :

Nous envisagerons en premier lieu les fonctions de l'Adrénaline et de la Noradrénaline. On sait que ces dernières ne pénètrent presque pas la barrière hémato-encéphalique. Bonvallet et Dell ont montré qu'après injection intra-veineuse, on obtient des réactions d'éveil à condition que les baro-récepteurs aient été préalablement éliminés - et des réactions inhibitrices si ces derniers sont intacts. Les auteurs ont interprété ces réactions comme étant la conséquence d'un effet direct de ces amines sur les cellules nerveuses de la substance réticulée.

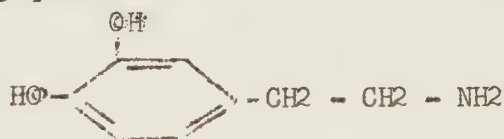
Ces résultats ont été infirmés par d'autres auteurs qui pensent que la réaction d'éveil devrait être attribuée plutôt à un effet indirect. Plusieurs procédés expérimentaux ayant été mis en oeuvre pour mettre en contact direct les cellules cérébrales et les amines, ont donné le plus souvent une inhibition et non pas une réaction d'éveil. Néanmoins, aucun moyen de contact direct entre les amines et les neurones de la formation réticulaire n'a été réalisé.

Enfin, récemment, Domer et Feldberg (1960) ont montré la suppression du tremblement, produit par le nembutal et la chlorpromazine par les amines catéchiques. D'où la possibilité d'un rôle de ces amines dans certains tremblements.

- Drogues qui modifient le taux des amines biogènes :

Toutes les drogues capables de diminuer le taux des amines biogènes ont un trait commun qui est celui de provoquer une excitation des centres sympathiques. Ces drogues sont l'apomorphine, l'éther, l'insuline, la nicotine, la morphine, la bêta-tétra-hydro-naphtyl amine, la picrotoxine, la réserpine et analogue ... (ceci chez le chat). L'action invoquée est celle de l'utilisation de la Noradrénaline pendant l'activité nerveuse et d'une restauration plus lente d'où un déficit en Noradrénaline. La drogue la plus efficace demeure la réserpine. Il est connu que la réserpine a une action extrêmement diffuse et sa libération concerne non seulement la Noradrénaline mais aussi la Dopamine, la Sérotonine, et même l'acide gamma-amino-butyrique. Son action n'est pas seulement centrale, mais encore périphérique, sur les neurones adrénergiques et noradrénergiques.

La Dopamine



Elle existe dans l'organisme sous deux formes :

- une forme terminale (dans le noyau Caudé et le Putamen, comme nous l'avons vu plus haut) ;
- soit une forme de précurseur de la Noradrénaline et de l'Adrénaline.

On peut se demander quel est le rôle exact de la dopamine au niveau du noyau caudé et du putamen. Les expériences de Dagirmanjian et Mantegazzini, Laverty, Sharman et Vogt (1963) ont montré une réaction d'éveil provoquée par une augmentation de la teneur en dopamine au niveau du cerveau. Mais ils n'ont pas pu spécifier le mécanisme ni la région responsable de cette réaction d'éveil.

D'autres auteurs ont montré chez l'homme, que des cerveaux de malades atteints notamment de Maladie de Parkinson présentaient une baisse considérable du taux de Dopamine.

L'amélioration de l'acinésie serait obtenue chez certains de ces malades après injection intra-veineuse de DOPA.

Deux interprétations sont possibles :

Ou bien, il s'agit d'une thérapeutique de substitution, ou bien d'une réaction secondaire des malades à la suite de l'éveil provoqué par la Dopamine. Il semble que la première hypothèse soit la plus valable car l'amphétamine ne donne pas de tels résultats.

Enfin, certains travaux ont révélé que la synthèse de la Dopamine se fait plus rapidement que celle de la Noradrénaline.

- Autres fonctions :

Nous ne ferons que rappeler les différents rôles physiologiques des catécholamines. Ils peuvent intervenir dans la transmission de l'influx nerveux, dans la régulation vaso-motrice, dans la régulation de la tension artérielle, dans la glycogénolyse, dans l'activation des phosphorylases hépatiques, dans la mobilisation des acides gras non estérifiés du tissu adipeux de réserve.

Quatrième chapitre

LES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE

- CLASSIFICATION -

La classification des I.M.A.O. est actuellement très difficile à réaliser. On pourrait les classer soit selon leur durée d'action, soit selon la nature de leur action.

Mais pour commencer nous tenterons une classification d'après leur structure chimique, en 3 groupes principaux :

- Les hydrazines
- Les hydrazides
- Les amines.

. Les hydrazines sont des corps qui se terminent par $\text{NH}_2\text{-NH}_2$.

. Les hydrazides possèdent la formule suivante :



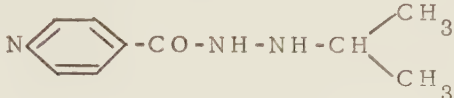
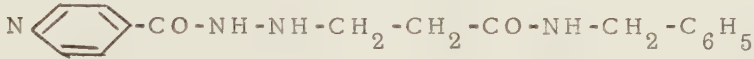
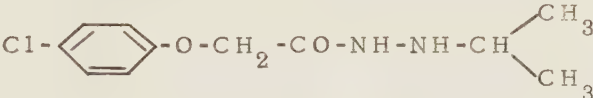
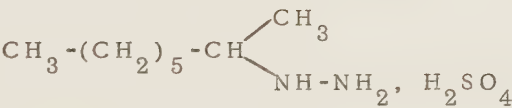
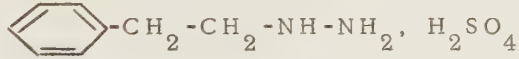
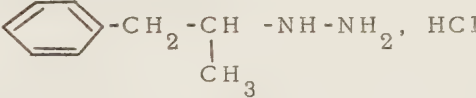
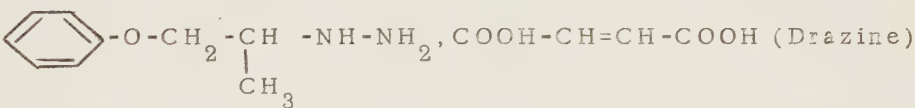
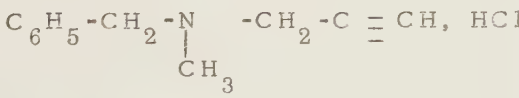
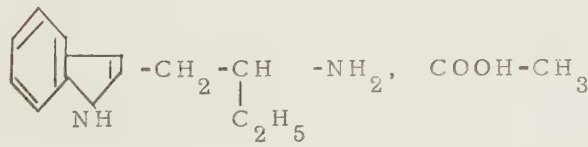
. Les amines sont des corps dont la formule se termine par NH_2 .

A la suite de ces quelques lignes, nous trouverons dans les pages qui vont suivre les tableaux des formules chimiques des principaux I.M.A.O.

. En ce qui concerne l'étude des I.M.A.O. nous adopterons le plan suivant :

- 1°) Nous étudierons tout d'abord l'influence de la voie d'introduction des I.M.A.O. sur leur efficacité.
- 2°) Nous envisagerons ensuite le mécanisme et les voies de transport des I.M.A.O. à travers l'organisme.
- 3°) Nous chercherons à mettre en évidence les métabolites responsables de leur action.
- 4°) Etude de la distribution des I.M.A.O. au niveau des organes.
- 5°) Etude des récepteurs des I.M.A.O.

INHIBITEURS DE LA MONO AMINE OXYDASE

	Dénominations communes ou noms chimiques	Formules	Noms de spécialité en France
HYDRAZIDES	Iproniazide		Marsilid
	Nialamide		Niamide
	Isocarboxazide		Marplan
	Iproclozide		Sursum
	Pivalyl benzylhydrazide		(Tersavide)
HYDRAZINES	Octamoxine Hydrazino-2-octane		Ximaol
	Phénelzine		Nardelzine
	Phéniprazine		(Catron)
	Phénoxypropazine		COOH-CH=CH-COOH (Drazine)
AMINES	Tranlylcypromine		Tylciprine
	Pargyline		(Eutonyl)
	Etryptamine		(Monase) { Les noms entre parenthèses sont étrangers }

- 6°) Etude de leurs effets
- 7°) de leurs formes d'élimination
- 8°) de leur durée d'action.
- 9°) Commentaires et discussions.

1°) Influence selon la voie d'administration :

Horita a démontré que, quelle que soit la voie d'administration des hydrazides, ces corps inhibent toujours davantage les MAO hépatiques que les MAO cérébrales. Tandis qu'au contraire, l'action des hydrazines dépend toujours du mode d'introduction utilisé.

Ainsi, à faibles doses, l'injection de la phényl-isopropyl-hydrazine (P.I.H. ou Catron) et la phénelzine entraînent des effets qui dépendent avant tout de la voie d'administration choisie.

Par voie sous-cutanée on obtient une inhibition des MAO cérébrales supérieure à celle des MAO hépatiques.

Par voie intra-péritonéale, l'inhibition est la même pour les deux sortes de MAO.

Enfin, l'administration par voie orale entraîne une inhibition des MAO cérébrales inférieure à celle des MAO hépatiques.

En conclusion, l'influence selon la voie d'administration ne concerne que certains I.M.A.O.

2°) Transport des I.M.A.O. à travers l'organisme :

On ne connaît actuellement aucun travail concernant le transport des I.M.A.O. et l'on se trouve là en pleine inconnue.

3°) Métabolites responsables de l'action des I.M.A.O. :

L'étude des métabolites responsables des effets des I.M.A.O. n'a été entreprise que pour quelques uns d'entre eux.

En ce qui concerne l'Iproniazide, on sait depuis 1960 que ce corps

est scindé en deux parties :

- l'acide isonicotinique
- l'isopropyl-hydrazine (puissant inhibiteur de la MAO)

Schmidt et coll. (1963) ont montré que cette décomposition n'est pas engendrée par un phénomène enzymatique.

Les métabolites sont des produits volatils constitués par :

- l'isopropyl-hydrazine
- et peut-être par un dérivé d'oxydation de celle-ci, non encore identifié.

Cette réaction demande la présence d'oxygène et elle est renforcée par l'adjonction de cyanure de potassium.

Le métabolite de l'Iproniazide et la MAO forment un complexe très stable.

Enfin, les recherches plus récentes de Kory et Mingioli (1964); ont montré que la benzylhydrazine et la phéniprazine inhibent la MAO probablement par un mécanisme semblable à celui de l'Iproniazide. Toutes deux donnent naissance à un produit volatil également au décours d'une réaction non enzymatique nécessitant la présence d'oxygène. Comme pour l'Iproniazide, la vitesse de la réaction est accélérée par le cyanure de potassium et par la thiourée.

La substance volatile, non encore identifiable, est capable d'inhiber les MAO hépatiques et cérébrales à la fois in vitro et in vivo, ainsi qu'une tyramine oxydase d'origine bactérienne.

- Isocarboxazide :

Schwartz (1960) parvenant à marquer le carbone 14 sur le carbone adjacent au cycle benzénique, a réussi à démontrer que 75% de l'Isocarboxazide sont éliminés dans l'urine en 24 heures sous la forme de sels d'acide hippurique. Il suppose dès lors que l'Isocarboxazide s'élimine sous forme d'acide benzoïque. Il a réussi en outre à démontrer que l'Isocarboxazide se décompose en : un corps qui est la benzylhydrazine qui se conduit comme un inhibiteur de la MAO plus puissant que l'Isocarboxazide lui-même. Enfin, Schmidt et coll. ont montré que la formation de la benzylhydrazine et probablement aussi d'un dérivé plus complètement oxydé à partir de l'Isocarbo-

xazide, s'effectueraient ici encore selon le processus non enzymatique qui possède les mêmes caractères que celui qui procède à la dégradation de l'Iproniazide.

En conclusion, plusieurs I.M.A.O. semblent agir non pas par leur présence même, mais par leur décomposition en un composé volatil et probablement un second composé oxydé qui semblent seuls responsables de l'effet I.M.A.O. et cela, selon un processus non enzymatique.

4°) Distribution au niveau des organes :

Comme nous l'avons déjà vu au chapitre des M.A.O., ces dernières ont une répartition diffuse au niveau de l'organisme. Pour le chapitre qui nous concerne ici, nous étudierons surtout la présence préférentielle des I.M.A.O. au niveau de deux organes : le foie et le cerveau. Les études de différents auteurs ont montré que seuls les hydrazides ont une pénétration moindre à travers la barrière hémato-encéphalique que les autres I.M.A.O. à savoir : les hydrazines et les dérivés aminés tels que la Tranylcipromine. En effet, rappelons que Horita a démontré que les hydrazides inhibent toujours davantage les MAO hépatiques que les MAO cérébrales, quelle que soit la voie d'administration. Tandis que la P.I.H., l'isonicotinyl - P.I.H (J.B. 82I) et l'isopropylhydrazine ont une action prépondérante sur le cerveau. Diverses hypothèses ont été formulées pour expliquer la différence d'action de ces I.M.A.O.

- Phénomènes responsables de la difficulté du franchissement par certains I.M.A.O. de la barrière hémato-encéphalique :

Pour certains auteurs, les substances fortement ionisées traversent difficilement cette barrière. Or, l'atome d'azote ionisé du cycle pyridine de l'Iproniazide et du Nialamide sont justement dans ce cas. Pour d'autres auteurs, la difficulté de pénétration de l'Iproniazide est probablement due à une structure très dissemblable de sa molécule par rapport à la MAO.

Enfin, certaines substitutions dans le groupement hydrazine terminal, de même que l'altération de la chaîne latérale ou encore des substitutions dans le cycle, peuvent constituer d'autres obstacles au

franchissement de la barrière hémato-encéphalique. (Grath et Horita 1962).

- Phénomènes qui facilitent la pénétration des autres I.M.A.O.

Ils paraissent être dus à une ressemblance de structure avec la MAO cérébrale. Ainsi, c'est le cas de la phénylisopropylhydrazine et des dérivés hydraziniques.

Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique serait encore facilité par l'absence de la partie isonicotinique et par la présence du cycle phényl .

En conclusion , tous les I.M.A.O. qui sont des hydrazides pénètrent difficilement au niveau du cerveau. Par contre, les dérivés hydraziniques, de même que les dérivés aminés des I.M.A.O. pénètrent aisément dans les structures cérébrales.

L'inverse se verra au niveau hépatique, et peut-être la préférence de certains I.M.A.O. (hydrazides) pour le foie, permettrait-elle d'expliquer leurs inconvénients dans certains ictères qui ont pu se produire au début de l'utilisation de l'Iproniazide. Mais comme nous le verrons dans le chapitre clinique, ces ictères seraient dus, en fait, à une coïncidence avec certaines hépatites à virus et non à une atteinte toxique proprement dite des hydrazides. Il paraît pourtant probable que les hydrazides augmentent l'effet toxique entraîné par l'ictère lui-même.

5°) I.M.A.O. Leurs récepteurs et leurs mécanismes d'action chimique.

a) Les I.M.A.O. n'inhibent pas seulement la MAO, mais d'autres enzymes qui sont responsables d'effets indépendants de leur pouvoir antiamine oxydasique.

Citons parmi les enzymes autres que les MAO (et ils ont tous une importance capitale en biochimie cérébrale) :

- la dopamine oxydase
- la diamine oxydase
- la décarboxylase des acides aminés aromatiques
- la choline déshydrogénase
- la tryptophane peroxydase
- la glutamyl-transférase

- l'oxydase non spécifique des microsomes
- la diphospho-pyridine-nucléotidase
- la pyridoxamine-5-phosphate oxydase
- et enfin, la pyridoxal-phospho-kinase.

Nous concentrerons notre étude essentiellement sur la MAO.

b) Mécanisme d'action des I.M.A.O.

Comme nous l'avons vu au début, la nature exacte de la MAO n'étant pas connue, certains auteurs ont pu prouver l'importance de plusieurs substances entrant en jeu dans le mécanisme d'action de la MAO, formant ce qu'on appelle le "coenzyme". Ce dernier se composerait de plusieurs parties qui se combineraient de façon variée avec les différents I.M.A.O.

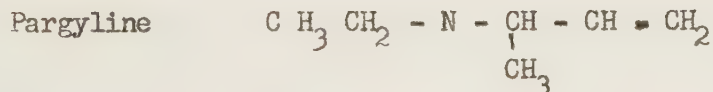
Ces composants seraient :

- un groupe sulfhydrile
- un groupe flavinique
- du cuivre
- du pyridoxal-5-phosphate.

Ce sont les études de Belleau, de Zeller, qui nous ont permis de pénétrer un peu plus avant dans le mécanisme intime des I.M.A.O. Les I.M.A.O. peuvent agir, tantôt sur le groupement sulfhydrile, tantôt sur le groupement flavinique, soit encore sur la partie métallique du coenzyme.

I - IMAO agissant sur le groupement sulfhydrile de la MAO.

On pense que la pargyline (qui est un IMAO) bloque par le truchement de sa liaison acétylénique les groupes sulfhydriles des sites catalytiques de la MAO.



2 - Action sur le constituant flavinique de l'enzyme :

L'Harmine (autre IMAO), agit en formant un complexe avec transfert de la charge entre sa structure tricyclique et le groupement isoaloxazinique du constituant flavinique de l'enzyme. Il en sera de même pour la proflavine.

En ce qui concerne l'Iproniazide, son action sur la MAO paraît se diviser en deux temps :

- le premier temps est compétitif et par conséquent réversible.
- le deuxième temps est irréversible et non compétitif.

Le premier temps est du à une interaction avec le métal du site catalytique (groupe électrophile).

Le deuxième temps est du à l'interaction avec d'autres constituants du site actif de l'enzyme, ce qui lui confère sa nature non compétitive et d'irréversibilité.

Cependant, on peut prévenir partiellement l'inhibition de la désamination causée par l'Iproniazide, soit par fixation préalable d'un métal, dans le site actif, comme la cystéamine, soit par addition de cations métalliques à la solution d'Iproniazide. (On introduit ces cations dans la solution, avant de la mettre en présence de la MAO). Evidemment, ceci ne concerne que la première étape. Il est certain que l'action (ou le mécanisme) d'autres IMAO est calquée sur celle de l'Iproniazide. Il faut noter, en outre, que lorsqu'on remplace dans une molécule le groupe aminé par un groupement hydrazinique (par exemple, le passage de l'amphétamine à la -phényl-isopropylhydrazine ou Catron, on accroît et l'on exalte le pouvoir d'inhibition de la M.A.O.

Quant à la 2-phényl-cyclo-propylamine, ou Tylciprine, et ses analogues, ils réagissent, semble-t-il, comme les substrats de la MAO, sur le site électrophile de la surface catalytique de l'enzyme, en provoquant des changements de conformation. Mais dans cette réaction, la Tylciprine et ses analogues ne touchent pas le constituant flavinique de l'enzyme.

6°) Effets résultant de l'action de l'I.M.A.O. sur les systèmes enzymatiques :

Nous ne pouvons envisager toutes les actions des IMAO sur les systèmes enzymatiques, mais nous nous apesantirons seulement sur la sérotonine et les amines catéchiques qui, selon la plupart des auteurs, sont responsables de l'effet des IMAO. La majorité des auteurs, en effet, estiment présentement que la 5 HT contenue dans de nombreux organes, augmente sous l'influence des IMAO dans différentes espèces animales.

Cependant, les travaux de Pletscher et coll. (1961), où les auteurs ont travaillé avec différents I.M.A.O. chez plusieurs espèces animales, ont permis de souligner l'absence de parallélisme entre la teneur cérébrale en sérotonine et l'inhibition de la M.A.O. cérébrale. Mais il n'y a pas là de contradiction formelle puisqu'on sait actuellement qu'il existe d'autres voies de catabolisme de la sérotonine que celle de la 5-HIAA.

En ce qui concerne les amines biogènes, ici aussi presque tous les auteurs sont d'accord sur leur agmentation en général. Pourtant les avis divergent quant au mécanisme de leur augmentation. Costa et coll. pensent que les IMAO agissent en augmentant le taux des amines biogènes dans les deux "pools". Pour Zeller et Fouts (1963), il semble que la conservation des amines par inhibition de la MAO est la cause principale de leur mise en réserve. En effet, normalement, les amines biogènes peuvent quitter les cellules sous forme ionique, et cette forme ionique est due à la désamination par la MAO. En conséquence, si on inhibe la MAO en empêchant les amines de se transformer en aldéhyde sous forme ionique, on empêche le passage des amines biogènes à travers la membrane cellulaire et, en conséquence, on augmente les réserves.

Enfin, pour Axelrod, Hartting, et Patrick (1961), il y aurait un effet inhibiteur des IMAO sur la libération de la Noradrénaline de réserve. Pour quelques auteurs encore, le rôle de l'IMAO concerne surtout la modification du rapport des mono-amines fixées et libres. Ainsi, pour Giarman, l'IMAO agit surtout en élevant le taux global des mono-amines, en maintenant - normale - ou en élevant le rapport mono-amines fixées sur mono-amines libres, tels que l'Iproniazide et d'autres inhibiteurs de la MAO, le LSD et certains stéroïdes cortico-surrénaux.

Par contre, la différence qui existe entre l'augmentation de la Sérotonine et de la Noradrénaline, consiste principalement en une élévation plus précoce du taux de Sérotonine par rapport à celle de la Noradrénaline. Enfin, on notera corrélativement que la Sérotonine possède une vitesse de synthèse plus rapide que la Noradrénaline.

Dans certaines espèces animales comme chez le rat, et chez le chien, l'inhibition de la MAO ne provoque qu'une accumulation de Sérotonine sans modification de la Noradrénaline.

- Sélectivité d'action des différents IMAO :

Les IMAO, malgré la barrière hémato-encéphalique, agissent inégalement sur les différentes amines cérébrales.

Ainsi, le Nialamide semble accroître électivement le taux de Sérotonine au dépend de la Noradrénaline dans le cerveau. On note, en outre, des différences notables dans l'élévation des taux de Dopamine, de Noradrénaline et de Normétanéphrine, au niveau du cerveau de rat ou de souris après l'injection de tel ou tel IMAO, comme la Nialamide, l'Iproniazide, la phényl-isopropyl-hydrazine ou la Tranylcipromine.

Il semble exister une différence à la fois qualitative et quantitative, et même sélective, des IMAO au niveau des différentes amines cérébrales.

- Antagonisme et mimétisme des I.M.A.O. :

. Potentialisation ou mimétisme des I.M.A.O. :

Certaines amines médicamenteuses, comme l'amphétamine ou l'éphédrine, voient leur durée d'action et leurs effets augmenter en présence des IMAO, car ils agissent, croit-on, comme inhibiteurs compétitifs de la MAO.

. Antagonisme :

On ne peut parler d'antagonisme sans penser à la Réserpine. L'effet anti-résérpinique a été utilisé pour juger de l'action d'un IMAO, à titre de test d'efficacité thymo-analeptique. La Réserpine se présente surtout comme un mobilisateur d'amines. Son action ne semble pas liée à la diminution du taux des amines en tant que telle, mais bien à la mobilisation de ces dernières ; car, une demi-heure après l'injection de la Réserpine, alors que l'action sédatrice est en plein développement, le taux des amines n'est diminué que de moitié, alors que l'action médicamenteuse est dissipée. Une demi-heure après injection de la Réserpine, la mobilisation des amines est à son maximum. 108 heures parés, son pouvoir de fixation se rétablit lentement ainsi que le stock des amines.

Ces faits sont à peu près admis ç l'heure actuelle. Par contre,

nous ne pouvons dire quelle est la part respective de l'action sédatrice de la Réserpine qui revienne soit à la mobilisation de la Sérotonine, ou à la mobilisation de la Noradrénaline.

Pour Brodie, il semble que la Sérotonine soit le médiateur principal de l'action de la Réserpine. A noter en faveur de cette hypothèse, que la 5-HTP, précurseur de la 5-HT, tantôt ne modifie pas, tantôt potentialise l'effet de la Réserpine, alors que la DOPA qui est un précurseur de l'Adrénaline, inverse cet effet.

- Antagonisme entre substrat et I.M.A.O. :

Certains substrats de la MAO peuvent jouer un rôle compétitif vis-à-vis de l'IMAO. Cette compétition ne peut se faire qu'avec les inhibiteurs réversibles. Si l'on veut faire intervenir une compétition entre un substrat et un inhibiteur irréversible, c'est-à-dire de longue durée, comme le Nialamide ou l'Iproniazide, il faut faire agir le substrat au moment de la première étape, ou avant que celle-ci ne soit terminée.

- Antagonisme entre I.M.A.O. :

On étudiera principalement dans ce qui suit les phénomènes d'antagonisme qui se présentent entre les différents IMAO. Les travaux concernant ces phénomènes sont récents. Les recherches de Fletscher et Besentorf (1959), ont mis l'accent sur les interactions qui se manifestent in vivo entre l'Harmaline (IMAO à courte durée d'action) et les hydrazides (à longue durée d'action) tels que l'Iproniazide et l'IPH, ainsi que l'acide n-glutamique. Les auteurs ont ainsi clairement démontré l'existence d'un antagonisme entre ces deux types d'inhibiteurs. Pour étudier ces phénomènes d'antagonisme, il faut tenir compte de la durée d'action de l'inhibiteur réversible et de la durée de la présence dans les tissus sous une forme active de l'inhibiteur irréversible. En effet, les phénomènes d'antagonisme entre inhibiteurs de la MAO ne se rencontrent qu'entre les inhibiteurs à courte durée d'action et ceux à longue durée d'action.

Ces diverses expériences doivent tenir compte de la succession des injections, c'est-à-dire qu'à tout moment, l'IMAO de courte durée d'action doit être injecté avant l'injection d'IMAO à longue durée d'action.

Horita et d'autres auteurs ont mis en évidence un antagonisme entre les substances dérivées de l'Harman (Harmine et Harmaline) et les hydrazines. En effet, Pletscher, en étudiant la concentration de la Sérotonine cérébrale, a constaté que son niveau est pour ainsi dire inchangé 16 heures des injections successives d'Harmine, d'Harmaline puis d'Iproniazide. Différents auteurs expliquent la protection de l'Harmaline à l'égard de l'Iproniazide par une action commune des deux IMAO sur les mêmes récepteurs. Cette protection semble donc due à un phénomène de compétition. Par contre, l'Harmaline ne protège pas contre l'action de la Tranlylcypromine. On explique la compétition entre deux IMAO soit par un déplacement d'un IMAO par l'autre, soit par une activité plus grande de l'un pour les mêmes récepteurs que l'autre. L'effet final de cette compétition résulte de l'effet persistant de la Tranlylcypromine par rapport à l'autre IMAO.

Notons que toutes les expériences précitées ont été effectuées in vitro. Les expériences *in vivo* sont venues corroborer la plupart de ces faits.

La connaissance de ces phénomènes d'antagonisme débouche naturellement sur une classification des IMAO selon leur durée d'action. Deux sortes de composés s'opposent :

- Les corps à longue durée d'action qui sont irréversibles. Ce sont les dérivés de l'hydrazide et de l'hydrazine, la Tranlylcypromine et la Pargyline.
- Par contre, les inhibiteurs à courte durée d'action, donc réversibles, se trouvent parmi les dérivés de l'Harman (Harmaline et Harmine).

La classification des IMAO en ce qui concerne le délai d'action, montrerait par contre que la Tranlylcypromine et les dérivés de l'Harman ont un délai d'action extrêmement rapide. Si nous allons des corps à délai d'action rapide vers les corps à délai d'action moins rapide, nous aurons la succession suivante :

. Harmine, Harmaline, Bleu de méthylène, P.I.H. , puis Tranlylcypromine. et parmi les corps à long délai d'action, les hydrazides se rangent avant les hydrazines.

- IMAO et précurseurs de la Sérotonine.

L'association d'IMAO et de précurseurs de la Sérotonine, comme le 5-HTP provoque une excitation chez tous les animaux d'expérience.

Cependant, avec le Tryptophane, cette excitation est en relation non pas avec l'accroissement des taux cérébraux en Sérotonine mais avec la nature de l'IMAO utilisé, compte tenu de la chronologie des injections.

Chez l'homme, on obtient par contre une sédation, avec sensation d'euphorie et de légère ivresse et une levée d'inhibition.

En ce qui concerne les précurseurs des catécholamines, l'association de DOPA et de l'IMAO se montre inactive (Kety 1961).

- Restauration de la MAO :

Différentes études ont montré que la restauration des diverses amines pour un même IMAO ne se fait pas à la même vitesse. Ainsi, pour l'Iproniazide, la restauration de la Dopamine, de la Sérotonine et d'autres amines se fait à des vitesses différentes. Quant à la restauration des MAO, nous n'en sommes qu'aux hypothèses. S'agit-il d'une réactivation de l'enzyme inhibé ou s'agit-il d'une accélération de la synthèse ??? Il se pourrait que l'une et l'autre soit possible.

- Activité des IMAO :

Nous nous référerons pour cette étude aux articles de J. Levy et de M. Perrault et P. Simon (1964).

Les activités des IMAO sont multiples et nous les grouperons en trois principaux chapitres qui sont :

- . activités au niveau du système nerveux central
- . activités cardio-vasculaires
- . activités diverses.

A. Activités au niveau du système nerveux central :

Nous envisageront successivement l'effet antidépresseur chez l'animal que l'on tentera de rapporter à l'homme ; l'effet psychanaleptique ; les effets immédiats ou retardés ; l'étude sur l'E.E.G. et sur le sommeil.

a) effet anti-dépresseur : c'est l'effet qui préoccupe tous les cliniciens et tous les pharmacologues qui se penchent sur l'étude des IMAO. Y-a-t-il chez les animaux des tests spécifiques concernant l'effet anti-dépresseur que l'on pourrait ensuite extrapoler à l'homme, sans erreur ?

Actuellement, malgré de nombreux tests, aucun n'est réellement spécifique de l'effet anti-dépresseur. Aussi, les pharmacologues ne peuvent-ils nous proposer que des tests indirects. Par exemple, des associations variées d'un IMAO avec : soit un neuroleptique, soit la réserpine, soit des précurseurs des amines biogènes (5-HTP ou DOPA), soit avec une amine biogène telle que la tryptamine.

Mais le test thymo-analeptique qui, malgré son ancienneté, demeure le plus valable et qui s'applique non seulement aux IMAO mais encore aux dérivés imipramiques ainsi qu'à d'autres anti-dépresseurs, utilise l'antagonisme avec la Réserpine. Cet antagonisme peut se manifester soit au niveau des effets dépresseurs de la Réserpine, soit au niveau d'effets autres. Par exemple, augmentation du seuil de l'analgésie ou des convulsions.

(on pourra à cet effet consulter la page suivante le tableau des effets cliniques inverses de la Réserpine et des IMAO).

Tedeschi et coll. (1959-60) ont proposé comme test thymo-analeptique, qui n'a pas été retenu par les autres auteurs, le test de la tryptamine chez le rat. Cet test est basé sur la potentialisation de l'effet convulsivant de la tryptamine sous l'influence des IMAO.

Mesdemoiselles Hérold et Cahn ont précisé un test permettant une différenciation entre l'action thymo-analeptique d'un groupe de dérivés imipramiques et celle des IMAO. Il consiste à étudier l'effet des IMAO sur l'état post-convulsif qu'entraînent les électro-chocs répétés chez le rat.

Malgré le progrès que réalisent de tels tests sur le plan de la recherche expérimentale, ils n'ont pourtant pas de spécificité absolue et seul le résultat clinique demeure valable.

b) effet psychanaleptique : il semble dû à un effet amphétaminique. Pour quelques uns des IMAO, on ne peut imputer la désynchronisation de l'électro-encéphalogramme à l'augmentation du taux des amines biogènes. L'expérience a prouvé qu'avec l'Iproniazide on n'observe aucune désynchronisation alors que les catécholamines et la Sérotonine sont à leur taux maximum.

c) Action sur l'EEG : chez l'animal vigile (lapin), les effets inhibiteurs des IMAO évoquant quatre aspects selon les drogues

utilisées et selon le temps écoulé après administration.

- Effets immédiats : certains IMAO injectés par voie intraveineuses à fortes doses provoquent une crise convulsive électro-clinique alors qu'à doses faible (mais tout de même inhibitrice) ils désynchronisent lentement le tracé EEG et suppriment la réactivité corticale.

Un grand nombre d'autres IMAO (Marsilid, Niamide, Harmaline) produisent après introduction par voie veineuse des rythmes lents intriqués avec des bouffées rapides. La réactivité corticale demeure conservée.

- Entre la 3^{ème} et la 6^{ème} heure, après l'injection intraveineuse, on note une diminution du voltage avec accélération du rythme de fond.

- Après 24 heures, les effets précédents s'inversent.

- En expérience chronique : durée de 4 à 6 jours, les tracés comportent uniquement des ondes lentes et la réactivité est très dégradée sinon absente.

Quant aux modifications du comportement psycho-moteur, qu'entraînent les IMAO, elles dépendent de la posologie. Les uns (Marsilid, Niamide) ne provoquent qu'une augmentation transitoire de la vigilance. D'autres au contraire (Marplan, Catron, Harmaline) entraînent de l'agitation motrice.

On pense que l'effet convulsivant d'un IMAO, lorsqu'il existe, n'est pas lié à ses propriétés inhibitrices.

Si l'on transpose sur le plan de la clinique humaine, les problèmes qui se posent sont les suivants :

- Les IMAO sont-ils par eux-mêmes épileptogènes ?

- Favorisent-ils l'éclosion de crises comitiales chez des épileptiques connus et sont-ils responsables d'une augmentation des troubles caractériels connus.

En ce qui concerne le premier point, les pharmacologues et les cliniciens s'accordent pour penser que certains IMAO sont épileptogènes. Evidemment, en clinique humaine, on ne conserve que ceux qui sont dépourvus de cette action.

Pour répondre à la seconde question, chez les épileptiques où la prescription d'IMAO favorise les crises cliniques, on arrêtera le médicament.

Par contre, lorsque l'EEG révèle des anomalies électriques alors que l'investigation clinique met en évidence une amélioration des symptômes dépressifs sous l'action de l'IMAO, on ne tiendra pas compte de la dissociation électro-clinique et l'on poursuivra la thérapeutique.

d) Action sur le sommeil : pour M. JOUVET, les amines biogènes jouent un rôle complexe et essentiel sur les cycles du sommeil.

L'injection de certains IMAO reproduit le cycle du sommeil lent. Celui-ci est dû à une recharge des systèmes sérotonergiques, en Sérotonine sous forme "liée". De plus, les IMAO bloquent l'apparition des pointes P.G.O. (pointes genouillées-occipitales) de la seconde étape du sommeil, même lorsque le besoin en sommeil paradoxal est des plus impérieux après une longue privation de ce sommeil. Ce blocage serait dû à l'impossibilité de la Sérotonine liée de se transformer en Sérotonine libre.

En conclusion, les IMAO comme l'Iproniazide et surtout le Nialamide, suppriment électivement et durablement le sommeil paradoxal (en bloquant l'apparition des P.G.O. alors que le sommeil lent demeure normal dans sa forme mais augmenté en durée.

B. Activités cardio-vasculaires :

a) effet analgésique : Gordonnof et coll. ont décrit en 1962 les effets analgésiques de l'Iproniazide, de l'Isocarboxazide et du Nialamide sur la pulpe dentaire du lapin.

Timsit (1965) a montré que l'administration chronique des IMAO protège contre les phénomènes de torsion provoquée par la phényl-2-benzoquinone-1-4. D'où l'application de ces notions aux douleurs de l'angine de poitrine.

Comment peut-on expliquer l'action des IMAO sur la douleur ?

- Pour les uns, ce phénomène s'explique par une inhibition de la libération de Sérotonine.

- Pour d'autres, chez l'homme, la disparition de la douleur serait en rapport avec l'action euphorisante diminuant le retentissement affectif de la douleur.

Les crises douloureuses sont diminuées non seulement en durée , mais aussi en intensité et en nombre. Par ailleurs, il existe une relation tellement précise entre l'effort physique et l'apparition de la douleur, qu'il est difficilement concevable qu'un état d'euphorie, minime et peu constante puisse la masquer.

L'argument le plus acceptable semble être celui d'une augmentation du seuil de perception cérébral à la douleur ou le blocage à un niveau quelconque des influx douloureux. Malheureusement, l'absence d'équivalent expérimental connu de la douleur angineuse, interdit pour l'instant de vérifier cette hypothèse.

b) Pression artérielle : en clinique, l'administration prolongée d'IMAO provoque souvent de l'hypotension orthostatique. Cependant, la fréquence de cet incident et son degré d'intensité varient suivant l'IMAO utilisé. Les expérimentations animales sont souvent ininterprétables du fait de la variabilité des données.

- Interprétation des résultats chez l'animal : Comment peut-on expliquer l'action anti-hypertensive ? Plusieurs hypothèses ont été proposées :

- . soit celle d'une diminution de la réactivité du système vasculaire périphérique aux catécholamines endogènes ;
- . soit celle d'une action inhibitrice sur la transmission ganglionnaire du système sympathique;
- . soit celle d'une action sympatholytique de type "brétylium-like".

En résumé, l'hypotension provoquée par de nombreux IMAO ne se manifeste qu'en position verticale et ne se produit pas régulièrement chez l'animal après administration chronique.

c) Débit coronarien. Les variations du débit coronarien dépendent de la dose administrée ainsi que de la nature de l'IMAO. En effet, pour Pletscher et Mercier, l'augmentation du débit coronarien ne s'observe qu'après administration de fortes doses d'Iproniazide et de Nialamide. Par contre, Cahn et Hérold (1962), en travaillant sur le chien ont montré que l'augmentation du débit ne se fait qu'avec l'Isocarboxazide. La réduction

de ce débit se verrait au contraire avec l'Iproniazide, le Nialamide et le Tersavid.

d) Lésions myocardiques : certains IMAO paraissent protéger contre la nécrose du myocarde que provoque l'isopropérénol. Ce serait le cas pour l'Iproniazide et l'Isocarboxazide, en tout cas, chez l'animal. La Tranlycypromine et la pargyline au contraire seraient inactive. De même pour la Phénelzine. Cependant, on ne peut établir de parallélisme strict entre la lésion myocardique due à l'administration d'isopropérénol et l'infarctus myocardique.

L'effet de cette protection serait due à une vaso-dilatation coronarienne en relation avec un retard de la dégradation des catécholamines.

e) Thromboses : des auteurs japonais EBIMAMOTO et coll. ont montré que le Nialamide possède une action protectrice vis-à-vis de la thromboses intra-vasculaire, ceci en empêchant l'agglutination des plaquettes au niveau de la surface endothéliale vasculaire lésée. L'Iproniazide, lui, jouerait en allongeant le temps de prothrombine. La Tranlycypromine, elle, serait sans effet. Par contre, l'Iproniazide et la tranlycypromine renforceraient l'action de la phénindione dans la prévention de la thrombose. Chez le lapin soumis à un riche régime en cholestérol, le Nialamide au début du traitement, assurerait la prévention partielle de l'infiltration de la paroi artérielle par le cholestérol, à condition toutefois que le régime n'ait pas été prolongé, auquel cas il serait inefficace. (Adams et coll.)

f) Epargne d'oxygène : les résultats dépendent ici encore de la nature des IMAO. L'Iproniazide permettrait une augmentation de la résistance à l'anoxie. Cahn et Hérold (1962) ont pu mettre en évidence une réduction significative de la consommation d'oxygène du ventricule gauche du chien, sous l'action de l'Isocarboxazide et du Tersavid. Au contraire, la Nialamide augmenterait cette consommation et l'Iproniazide serait sans effet significatif. Ces modifications sont parallèles au débit coronarien.

Cahn et Hérold émettent les hypothèses suivantes quant à l'action des IMAO dans l'angine de poitrine ; il s'agirait :

. soit d'une diminution de la consommation d'oxygène du myocarde ;

- . soit d'une accélération des processus oxydatifs ;
- . soit d'une facilitation de l'utilisation des hydrates de carbone.

C. Activités diverses .

Certains travaux ont mis en évidence une action des IMAO sur le taux de l'urée sanguine, qu'ils abaisseraient. Il est probable qu'une telle action intervienne dans les états dépressifs où l'on note parmi d'autres symptômes, une élévation de l'urémie. Cette élévation doit être considérée comme un indice de l'état dépressif et non comme sa cause. Ainsi, la diminution de l'urée qui entraîne dans certains cas la guérison de la dépression, pourrait s'expliquer par deux éventualités de la part des IMAO : ces derniers agiraient soit indirectement, soit directement sur la cause même de l'état dépressif.

D'autres propriétés des IMAO ont été soulignées, telle qu'une activité antalgique dans la polyarthrite chronique évolutive, dans les arthroses, dans les algies d'origine diverse, enfin dans les migraines.

Une autre propriété intéressante a été mise en évidence avec la phénelzine par J. Davis et coll. Il s'agit de l'action sur les cas de stérilité masculine. Ces auteurs ont rapporté une augmentation statistiquement significative de la production du sperme (amélioration dans 9 cas sur 24). En 1962, avec le même IMAO, J. Blair observe chez 3 malades une augmentation du volume du sperme et de la mobilité des spermatozoïdes.

7°) Formes d'élimination des IMAO :

Le Nialamide est éliminé soit tel quel, soit sous forme d'acide isonicotinique. Les proportions sont différentes selon l'animal d'expérience considéré.

En ce qui concerne les aryl-hydrazides, Mac Kennis et coll. (1959) envisagent, successivement chez le lapin, chez l'homme et chez le rat, les étapes suivantes :

- aryl-hydrazides qui donnent, ensuite
- aryl-I-acétyl-2-hydrazide. L'étape suivante serait :
- acétyl-hydrazine, puis enfin :
- di-acétyl-I-2-hydrazine.

En ce qui concerne les aryl-alcoyl-hydrazines, leur élimination sous forme de dérivés acétylés n'a pas été prouvée.

Kaminsky et coll. en 1964, confirment que chez la souris in vivo les dérivés acétylés de la benzyl-hydrazine sont environ 5 fois moins inhibiteurs des MAO cérébrales et hépatiques que la benzyl-hydrazine et que, contrairement à celle-ci, ils sont plus actifs par voie orale que par voie sous-cutanée.

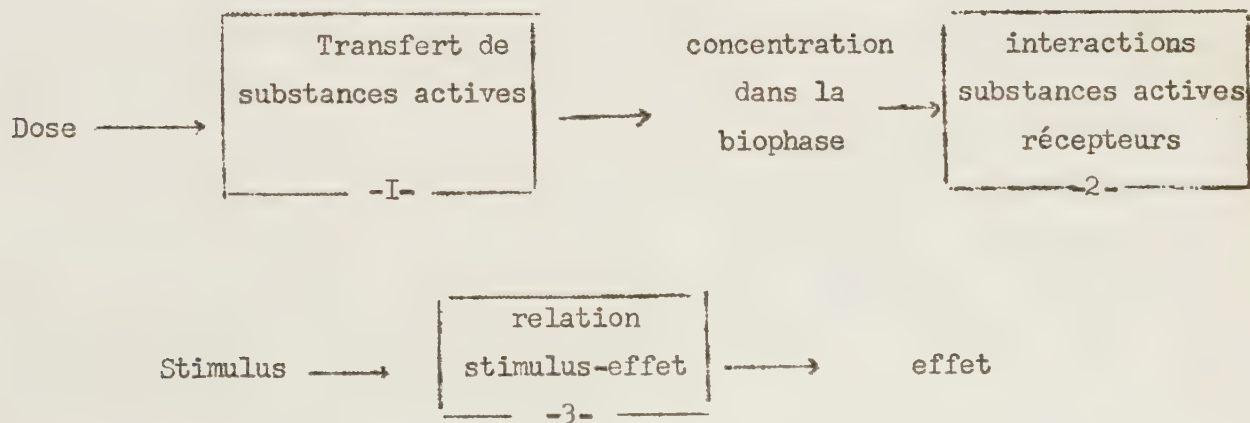
Enfin, tous les auteurs reconnaissent aujourd'hui que tous les dérivés acétylés sont moins actifs et moins toxiques que les dérivés hydrazinés dont ils proviennent.

Quant à la Tranylcypromine, elle ne semble pas se transformer en amphétamine ni subir la désamination oxydative. Mais, du fait de la présence de l'acide hippurique dans les urines, il paraît y avoir une coupure au niveau du cycle iso-propyl. L'acide hippurique pourrait provenir de la dégradation successive de la Tranylcypromine en aldéhyde hydrocinnamique, acide hydrocinnamique et enfin, en acide benzoïque.

Quant à la Pargyline, elle s'élimine pour une grande part en nature.

Commentaires et discussions

Le schéma d'Ariens et Simonie (1961) est utile pour toute compréhension valable de l'action pharmacodynamique d'une drogue.



- Le premier processus comporte successivement :

- . l'absorption
- . le transport
- . les modifications chimiques
- . l'excrétion.

- L'interaction substance active - récepteur , donne naissance au stimulus qui est proportionnel à la quantité de complexe formé,

- et de ce stimulus résulte l'effet terminal.

Même dans le cas idéal où tout se passe exactement comme dans le schéma ci-dessus, où il n'est tenu compte que d'un seul récepteur hypothétique, deux autres facteurs aussi importants doivent être envisagés :

- . l'affinité
- . l'activité intrinsèque,

pour avoir une vue tout à fait claire de l'action pharmacodynamique d'une substance.

- Or, qu'en est-il avec les IMAO ?

Si l'on analyse l'une après l'autre chaque étape du schéma général, on s'aperçoit que l'on est encore bien ignorant sur les actions pharmacodynamiques des IMAO et lorsqu'on arrive à avoir quelques notions concernant l'une ou l'autre de ces étapes, finalement elles ne sont bien souvent que partielles. Ceci du fait du grand nombre des IMAO et aussi de la multiplicité des effecteurs et des récepteurs.

L'étape la plus importante dans l'analyse du schéma général devrait être celle de la connaissance du stimulus. Or, en ce qui concerne les IMAO, le stimulus demeure totalement inconnu.

En conclusion, quelles sont les données positives ?

On sait qu'il existe plusieurs IMAO, que parmi les IMAO connus il existe des différences tenant à leur structure chimique, à leur durée et à leur délai d'action ; que les résultats de l'application de ces IMAO diffèrent selon leur lieu d'action dans l'organisme, et, enfin, qu'ils peuvent entrer en compétition entre eux.

Cinquième chapitre

LES ETATS DEPRESSIFS

Les états dépressifs constituent un immense chapitre de la pathologie mentale. Ils posent des problèmes de nosologie que de nombreux auteurs ont diversement résolus.

Si nous nous référons aux travaux de J. Delay et P. Pichot, nous évoquerons successivement leurs deux classifications de base qui sont assez intimement liées : celle qui ne tient compte que de l'intensité et de l'agencement particulier des symptômes définissant des formes cliniques symptomatiques ; celle qui s'appuie sur la variété étiologique compte tenu de l'allure évolutive du terrain ou des potentialités névrotiques ou psychotiques individuelles.

Au centre de tout état dépressif, existe un noyau commun, un trouble fondamental de l'humeur que l'on explique par un dérèglement fonctionnel des centres hypothalamiques et des liaisons hypothalamo-corticales et sans doute aussi, sur le plan biochimique, par des perturbations dans la teneur en catécholamines au niveau de certaines régions du cerveau basal.

Si Delay et Pichot retrouvent chez presque tous les déprimés quatre symptômes particulièrement constants, à savoir :

- le pessimisme - l'indécision - l'insatisfaction - et la honte de soi-même -,

il faut souligner que, dans les états dépressifs, il s'agit surtout d'un trouble de l'humeur qui est douloureuse et triste ; et l'on retrouve toujours, par voie de conséquence, deux symptômes importants : l'inhibition et la douleur morale. Ces deux symptômes sont au centre du syndrome dépressif, où ; selon la forme clinique, l'évolution et le degré d'intensité ou de profondeur

de la dépression, ils s'associent diversement à :

- un rétrécissement du champ de la conscience
- un ralentissement de l'idéation
- une déviation du centre d'intérêt du malade des objets extérieurs vers ses propres problèmes
- un affaiblissement de l'attention et de la mémoire
- de l'indécision.

A un degré de plus, le pessimisme est profond et conduit à :

- l'auto-dépréciation physique, psychique et morale, puis à
- l'auto-accusation qui peut devenir
- idée délirante à thème de persécution et d'indignité et à mécanisme plussouvent interprétatif qu'hallucinatoire.

Nous allons maintenant passer en revue les différentes formes de dépression et les traits qui les caractérisent le plus, pour n'envisager qu'ultérieurement, dans un autre chapitre, les incidences thérapeutiques avec les IMAO.

A - CLASSIFICATION SELON LA SYMPTOMATOLOGIE

1°) Syndrôme dépressif simple :

La diminution de l'élan vital domine la symptomatologie avec l'asthénie physique et psychique, l'inquiétude ou, à un degré de plus, l'anxiété, le découragement, l'insomnie (difficulté d'endormissement et réveil vers le pôle matinal de l'angoisse), la diminution de l'appétit, le fléchissement de la libido pouvant aller jusqu'à l'impuissance, les préoccupations et les plaintes somatiques voire hypochondriaques. Ce syndrome peut masquer une véritable mélancolie. Le diagnostic en est alors malaisé.

2°) Syndrômes mélancoliques francs :

On y trouve de façon relativement constante une inhibition psycho-motrice et un rétrécissement maximum du champ de la conscience (H.Ey), la douleur morale (Baruk) avec "incapacité d'aimer" (L. et Ch. Bourrat) ,

douleur qui n'est absolument pas perçue en tant que caractère morbide par le mélancolique. On note encore des idées et sentiments d'indignité, d'incapacité, d'incurabilité, conduisant aux tentatives de suicide itératives (représentant souvent le châtement expiatoire). L'anorexie, l'insomnie, la constipation, l'impuissance sexuelle sont les signes accompagnateurs habituels du tableau.

3°) Syndrômes mélancoliques sévères :

L'agitation avec raptus anxieux, les manifestations délirantes (délire plus affectif qu'idéatif) et hallucinatoires, peuvent masquer le noyau dépressif. Parfois au contraire, on est en présence d'un tableau de mélancolie stuporeuse avec mutisme et pseudo-catatonie. Citons ici les formes chroniques rebelles et notamment le syndrome de Cotard ou syndrome de négation (pour le malade, tout est mort en lui ... et autour de lui), syndrome assez rare aujourd'hui car il représente une forme chronique de mélancolie.

4°) Syndrôme hypochondriaque :

Dans certains cas, les préoccupations et les plaintes somatiques (céphalées, palpitations, étouffements, douleurs erratiques le plus souvent digestives ou ostéo-articulaires) sont au premier plan et masquent la dépression. Il convient de rattacher les troubles cénesthésiques et l'expression revendicatrice à la dépression.

5°) Syndrômes dépressifs complexes associés à une psychose non spécifiquement dépressive :

Nous parlerons ici des dépressions associées. De nombreuses psychoses comportent leurs moments dépressifs.

a) Schizophrénie : le diagnostic d'état dépressif "dit atypique" chez les adolescents ou les adultes jeunes est fréquent. Il s'agit souvent d'une voie d'entrée dans la schizophrénie (états borderline). Ces états débutent souvent par un désintérêt pour les études, de l'apragmatisme, parfois une tentative de suicide. L'angoisse et la tristesse sont exprimés de façon bizarre, le contact est difficile à établir, le malade étant souvent lointain, indifférent, un peu étrange.

b) Dépressions au cours des délires chroniques :

Les manifestations délirantes peuvent virer alors vers les thèmes de persécution, de préjudice.

c) Dépressions des caractériels :

Nous en verrons quelques traits essentiels plus loin.

B - CLASSIFICATION SELON LE TERRAIN ET LES FACTEURS ETIOLOGIQUES

Nous verrons successivement les dépressions exogènes et les dépressions endogènes, qui s'opposent.

I°) Dépressions exogènes ou psychogènes :

a) Dépressions réactionnelles :

On ne retrouve pas d'antécédents familiaux, pas d'hérédité similaire sauf dans certains cas. La réaction dépressive paraît être en relation étroite et "compréhensible" avec un événement extérieur péniblement vécu, véritable traumatisme psychologique, qui déclenche une tristesse qui est envahissante et inhibante. "L'existence s'immobilise" (TH. Lempérière). Il y a un rapport entre le contenu des thèmes douloureux et l'évènement responsable de la dépression. Tristesse, angoisse, inhibition, asthénie se mêlent à quelques idées de suicide qui peuvent parfois être mises à exécution. Mais, contrairement à ce qui se passe dans la mélancolie franche, la détermination du geste étant moindre, les suicides sont plus souvent des suicides manqués.

En ce qui concerne les dépressions réactionnelles, on ne sait pas bien préciser encore s'il s'agit d'une réponse à une émotion pathogène ou d'une disposition particulière à réagir par la dépression à des situations conflictuelles ou émotionnelles de l'existence. En effet, la personnalité fondamentale est fragile, anxieuse, hypersensible, hyperémotive, indécise et asthénique. Il s'agit le plus souvent de sujets leptosomes, bien différents des sujets pycniques ou cyclothymiques qui font plus volontiers des dépressions endogènes.

Il s'agit d'une dépression du sujet jeune, sa durée habituelle est d'un mois, parfois plus. Son tableau est moins uniforme que celui de la mélancolie et ses traits dépendent étroitement de la personnalité du sujet et de ses expériences vécues.

b) Dépression d'épuisement :

A la limite de la dépression réactionnelle et de la dépression névrotique, elle survient chez des sujets soumis à une tension émotionnelle prolongée, à des stress répétés, sur une personnalité infantile, émotive et asthénique (Kielholtz). L'hypersusceptibilité et la forte réactivité émotionnelle du début de ces dépressions cède à une deuxième phase dite psychosomatique, dominée par la lassitude ; puis survient enfin, la troisième phase, phase dépressive proprement dite.

c) Dépression névrotique :

La dépression survient sur un fond névrotique et elle emprunte à la névrose en cause son expression (névroses hystériques, phobiques, obsessionnelles ou hypochondriaques). C'est dire la diversité des dépressions névrotiques. Certains auteurs estiment que la personnalité de base des dépressifs est toujours névrotique.

Pour P. Marchais (1962), la dépression névrotique évoque une pathologie fonctionnelle résultant d'une réaction psycho-émotionnelle à des causes exogènes ou endogènes impliquant la connaissance :

- de la structure initiale du patient ,
- du phénomène déclenchant ,
- du caractère physiologique de cette réaction.

La structure initiale du sujet révèle selon les cas :

- une hystérie, avec instabilité émotionnelle et végétative, une sensibilité extrême et une quête affective intense. L'état dépressif , qui représente parfois un véritable refuge, y est durable et les menaces de suicide sont fréquentes.

- une personnalité asthénique, avec asthénie du matin et surtout une caractère scrupuleux, inquiet, pouvant devenir obsessionnel ou phobique évoluant alors vers une névrose structurée, de traitement long et difficile.

- une disposition aux troubles caractériels avec instabilité et impulsivité, tendances suicidaires impulsives.

- une psycho-rigidité (sujets jaloux, revendicateurs, persécutés) pouvant évoluer vers la paranoïa.

- une schizoïdie, enfin, avec désintérêt du monde extérieur et repli sur soi.

En ce qui concerne les dépressions névrotiques, ce qui au premier plan, c'est la structure basale du sujet. Le phénomène déclenchant passe au second plan.

Nous ne ferons qu'énumérer les formes étiologiques des états dépressifs névrotiques :

- Formes réactionnelles (surmenage, névroses de guerre, névroses carcérales).
- Formes secondaires à des chocs émotifs.
- Formes relevant d'une étiologie organique (affection intercurrente).
- Formes sans étiologie manifeste.

d) Dépression constitutionnelle :

L'état dépressif procède souvent d'une immaturité biologique et à un caractère familial. Il s'agit de personnalités psychopathiques dépressives dans les antécédents personnels desquels on retrouve : soit des convulsions, soit de l'énurésie ou du somnambulisme.

2°) Dépressions endogènes

a) Psychose maniaco-dépressive, psychose périodique :

La caractéristique de ces psychoses endogènes est l'inversion subite de l'humeur. Delay, Pichot et coll. ont fait ressortir plusieurs critères permettant de distinguer les dépressions exogènes des dépressions endogènes.

- On ne retrouve pas de cause déclenchante,
- l'étude anamnestique va permettre de retrouver dans les antécédents, personnels ou familiaux, des épisodes similaires ou équivalents.

- La personnalité, souvent parfaitement saine entre les accès morbides, est cyclothyme et syntone.

On distingue trois formes de dépression endogène :

. dépression périodique récidivante : le premier accès survient entre 25 et 40 ans, parfois les sujets ont présenté dans leur jeunesse une dépression simple, à laquelle ils n'ont pas fait attention. Si, en principe, on ne retrouve pas de clause déclenchante, il faut pourtant signaler que l'entourage invoque souvent des circonstances déclenchantes qu'il convient de ne pas rattacher systématiquement à l'accès.

. dépression cyclique (psychose circulaire) : elle est faite d'épisodes de mélancolie et de manie alternant.

. dépression constitutionnelle héréditaire.

b) Mélancolie d'involution :

Survenant après la cinquantaine, souvent en période post-ménauposique chez la femme, elle est à distinguer de la psychose mélancolique franche endogène et d'apparition tardive. Souvent précipitée par des événements déclenchants, comme pour les psychoses réactionnelles, dont elle est très proche, sur le plan étiologique, sa symptomatologie est plutôt celle de la mélancolie. Tous les auteurs d'ailleurs ne sont pas d'accord pour en faire une entité nosologique.

3°) Dépressions symptomatiques :

Nous ferons un chapitre à part des dépressions symptomatiques non pas pour aggraver le nombre des classifications existantes, ni pour aggraver encore l'ambiguïté terminologique des états dépressifs, mais pour faire un tour d'horizon de la clinique journalière telle qu'elle se présentera au praticien généraliste. Les états dépressifs peuvent masquer une affection sous-jacente qu'il importe de ne pas méconnaître. On pourra dans ce chapitre distinguer :

A. Les dépressions symptomatiques qui surviennent sur un fond de maladie mentale :

- . névrose (dépressions névrotiques)
- . psychose (dépressions associées).

Ce chapitre ne nous intéressera pas ici, car nous en avons déjà vu les principaux éléments constitutifs plus haut. Seules nous intéresseront les dépressions liées à une maladie organique.

I - Dépressions symptomatiques d'affections cérébrales :

Les psychoses organiques qu'engendrent tumeurs ou processus abiotrophiques comportent souvent une dépression qui accompagne la détérioration intellectuelle et elle est au fond difficile à isoler.

- dans la paralysie générale, à son début, elle prend parfois une forme d'apathie.

- en cas d'artério-sclérose cérébrale, on peut rencontrer les états dépressifs dans les ictus régressifs, mais surtout dans le syndrome cervical postérieur par ischiémie chronique du territoire de l'artère basilaire.

- atrophie cérébrale des démences pré-séniles ou séniles : chez les sujets âgés les symptômes dépressifs sont souvent pris pour des signes de démence.

- dans les tumeurs cérébrales, il s'agit plus de comportement apathique que de comportement réellement dépressif.

- au cours des accès épileptiques, il peut exister des moments dépressifs : suicides impulsifs dans certaines épilepsies temporales.

- dans les suites d'un traumatisme crânien, l'état dépressif s'insère dans un tableau de syndrome subjectif des traumatisés du crâne. Il entraîne souvent une dépression réactionnelle associée à des manifestations de sinistrose.

- dans la maladie de Parkinson, l'humeur est triste chez ces malades qui sont ralentis et figés.

II - Troubles endocrino-métaboliques :

Rappelons que, dans l'Antiquité, on attribuait les troubles de l'humeur à l'altération des "humeurs circulantes". Le dysfonctionnement du

système neuro-endocrinien, au moment de la ménopause n'est sans doute pas étranger à la constitution des psychoses d'involution. Meyer Bish (Nancy) a décrit une forme dépressive hypo-folliculinique correspondant aux périodes difficiles de la femme (puberté, menstrues, post-partum, ménopause). Elle est caractérisée par des désordres de la vie instinctive et psycho-pathologique. Elle est le plus souvent héréditaire ou tout au moins elle a un caractère familial. Il s'agit essentiellement d'une affection "négative" (perte du *taedium vitae*) avec récession de toute la personnalité envahie par une tristesse "invincible et irraisonnable". L'auteur ne préconise d'ailleurs pas, comme thérapeutique, les I.M.A.O. mais la folliculine et la progestérone avec création d'un cycle de soutien et il donne des androgènes aux hommes.

3 - Dépressions consécutives à certaines thérapeutiques :

. Nick (1955) a décrit les dépressions réserpiniques qui surviendraient chez des sujets prédisposés au cours du traitement de leur hypertension artérielle. (On sait que l'Aldonet peut dans certains cas entraîner des états dépressifs).

. Problèmes posés par le traitement des états dépressifs : (Fouks, Laine ...).

Les longs traitements chimiothérapeutiques entraînent une "mutation" de la symptomatologie. Les malades sont "blanchis" mais non guéris, et la resocialisation de ces malades devient difficile du fait de symptômes persistants et gênants, tels que l'asthénie, l'hypochondrie, la psycho-rigidité ou le caractère récriminatorif. Ceci est vrai pour les états d'origine psychogène qui finissent par revêtir une allure plus ou moins cyclique passant par des alternatives d'amélioration ou d'aggravation. La prise constante de médicaments déprime les malades, les inhibent, et leur font craindre les rechutes. Ils présentent parfois des pulsions suicidaires en rapport avec une impossibilité de reprendre la vie normale, aggravant encore l'adaptation. En ce qui concerne les états dépressifs endogènes, comme la mélancolie, lorsqu'il s'agit d'une mélancolie mal stabilisée, la chimiothérapie provoque une dissociation entre la thymie superficielle et sociale

qu'elle stimule et la thymie profonde ou vitale qui reste déficiente.

De tels malades ont pu reprendre leurs activités étant apparemment guéris ; ils n'ont pourtant pas retrouvé le plaisir de vivre.

Il suffit souvent d'arrêter neuroleptiques et anti-dépresseurs de prescrire des analeptiques cardio-vasculaires, ainsi que des toniques généraux, pour que les symptômes dépressifs de cet ordre-là disparaissent.

Certains neuroleptiques, surtout les neuroleptiques sédatifs, et aussi un médicament tel que l'Halopéridol, introduisent facilement des états dépressifs avec "ataraxie".

4 - Citons enfin, les états dépressifs de surcharge :

Il s'agit des dépressions observées au cours du sevrage des alcooliques. La suppression d'alcool entraîne la baisse du niveau végétatif "ergotrope" et la libération de l'angoisse. La disulfirame en surdosage aurait aussi une action dépressive. On sait que, dans les cures de désintoxication, l'apomorphine serait moins dépressive que le disulfirame.

CONCLUSIONS

Pour conclure, nous pouvons dire que dans la dépression se trouvent deux ordres de symptômes généralement intriqués mais selon des proportions différentes.

I. Des symptômes d'irritation ou d'éréthisme caractérisés par une anxiété dominante avec tension affective , éréthisme neuro-végétatif, insomnie ...

II. Des symptômes d'affaissement ou d'asthénie caractérisés par un manque d'entrain, une forte diminution de l'élan vital, de la fatigabilité, une baisse de la volonté avec découragement et lassitude. Citons aussi l'engourdissement psychique qui peut déterminer des troubles psycho-moteurs (catalepsie, catatonie périodique).

Comme nous le verrons au chapitre des indications, nous pensons que ces derniers symptômes représentent les meilleures indications des I.M.A.O.

Sixième chapitre

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Ce que nous évoquerons dans ce chapitre, quant aux indications thérapeutiques des IMAO, sera un peu le fruit de notre petite expérience personnelle qui nous a permis de prescrire et d'étudier les effets d'un petit nombre d'IMAO. En ce qui concerne les autres IMAO, nous nous référons à l'opinion d'autres auteurs en ayant soin de choisir celles qui nous ont paru se rapprocher le plus de notre "intuition" personnelle.

L'indication thérapeutique des IMAO est, à notre point de vue et contrairement à ce que pensent de nombreux auteurs, essentiellement symptomatique. Nous insisteront autant sur les indications que sur les contre-indications et les absentions.

I°) Contre-indications et indications selon la gravité du tableau clinique.

Dans les états dépressifs comportant une atteinte grave et profonde de la psycho-motricité avec risque vital, nous déconseillons les IMAO, leur préférant la sismothérapie, ceci notamment dans les dépressions endogènes graves (mélancolies stuporeuses, catatoniques ou confusionnelles). Il faut considérer ces cas comme des urgences psychiatriques et chercher à lever le plus rapidement possible le syndrome d'inhibition et à supprimer l'angoisse. Ceci ne peut être obtenu dans ces cas-là avec les IMAO du fait de l'incertitude de leur effet ainsi que de leur long délai d'action.

- Dans les dépressions d'intensité moyenne, il nous semble que, malgré tout, les dérivés de l'Imipramine trouvent là une meilleure indication que les IMAO.

En conséquence, les états dépressifs dont la symptomatologie est peu accentuée (ils sont les plus fréquents et constituent le pain quotidien du praticien) mais dont le retentissement affectif et moral est péniblement vécu par les patients, trouvent avec les IMAO leurs meilleures indications: dépressions exogènes surtout :

- dépressions réactionnelles, dépressions névrotiques
- dépressions d'épuisement avec asthénie et abattement,
- dépressions symptomatiques et notamment post-traumatiques.

Relevons le cas particulier des dépressions chroniques où l'on a l'impression d'avoir à faire tantôt à une dépression réactionnelle , tantôt à une psychasthénie ou une neurasthénie. Dans ces cas, les IMAO sont à prescrire de façon quasi-continue car, dès l'arrêt de la thérapeutique, les symptômes dépressifs repartent ... comme si l'organisme présentait un état de besoin, qui diffère néanmoins des états d'accoutumance ou d'assuétude obtenus avec ; les opiacés notamment.

2°) Contre-indications en relation avec la prédominance d'un ou de plusieurs symptômes.

- Si les idées de suicide , avec détermination de passage à l'acte, dominant, et si, en plus, il s'agit d'un malade non hospitalisé, la contre-indication est absolue. Il faut hospitaliser le malade, sous surveillance étroite et là, on choisira entre la sismothérapie ou l'institution de dérivés imipramiques.

La prescription d'IMAO associés à des anxiolytiques puissants pourrait éventuellement se justifier à condition d'avoir une équipe médicale particulièrement vigilante.

- Lorsque l'anxiété et l'éréthisme nerveux sont au premier plan, les IMAO sont déconseillés car ils peuvent aggraver le tableau.

- Dans les états dépressifs symptomatiques d'une psychose chronique (schizophrénie et délires chroniques) il est prudent de s'abstenir de prescrire les IMAO, car ils peuvent déclencher un syndrome hallucinatoire ou de dépersonnalisation, si le tableau clinique n'en contient pas, et l'augmenter lorsqu'ils existent.

- Par contre, la tylciprine nous semble être le seul IMAO à posséder un pouvoir hallucinolytique dans certains cas et une efficacité intéressante sur les états dépressifs dits "atypiques". (Etats de Borderline ou préschizophréniques comportant une difficulté de cohésion de la pensée , un manque d'élan vital avec repli sur soi-même).

3°) Etats où les IMAO ne représentent qu'un traitement d'appoint et non un traitement majeur.

- Etats dépressifs équivalents à des accès migraineux qui traduisent au fond des phénomènes neuro-végétatifs passagers en rapport avec une tension neuro-psychique.

- Etats dépressifs où l'insomnie est au premier plan : dans ces cas, il convient de supprimer avant tout le symptôme dominant, (anxiété, insomnie) avec des thérapeutiques symptomatiques appropriées (anxiolytiques, barbituriques) avant de prescrire les IMAO pour relever la thymie.

D'après l'Ecole de Genève (Tissot - De Ajurriaguerra), les réactions aux IMAO sont favorables dans les cas où l'on peut mettre en évidence une diminution de l'excrétion urinaire des 5 HIAA avec une symptomatologie clinique d'inhibition psychomotrice dominante. C'est donc là le seul point où le laboratoire se montre utile.

On s'est aperçu que certaines personnes réagissent mieux que d'autres aux IMAO. Il s'agirait soit du terrain, soit de particularités enzymatiques, soit encore d'un caractère familial. Ceci est un fait d'observation clinique bien difficile à démontrer.

Finalement, pour se faire une idée des indications thérapeutiques des IMAO, il faut, au fond de tout état dépressif, dégager deux tableaux différents :

. Tableau d'éréthisme ou d'irritation caractérisé par l'anxiété, la tension affective, l'éréthisme neuro-végétatif et l'insomnie.

. Tableau d'inhibition ou d'asthénie caractérisé par le manque d'entrain, la fatigabilité, le manque de volonté et le découragement (haine de soi-même). C'est la chute du tonus vital.

Chaque cas clinique est une combinaison nuancée des symptômes contenus dans ces deux tableaux.

Les indications des IMAO se rapportent essentiellement à la symptomatologie du second tableau. Par contre, les symptômes du premier tableau sont souvent aggravés par les IMAO et représentent donc une contre-indication.

4°) Incidents et accidents thérapeutiques.

A - Incidents neuro-psychiques :

a) Incidents psychiques

Des phénomènes variés peuvent être observés : impatiences neuro-musculaires avec besoin de mouvement - sentiment subjectif de tension interne - insomnie ou au contraire crises d'hypersomnie - avec asthénie musculaire qui ont été décrites par Y. Pélicier . Deux autres incidents très importants doivent être soulignés : il s'agit d'une part des impulsions suicidaires et d'autre part du versant dépressif au versant hypomaniaque, avec rises d'excitation psycho-motrice et parfois même manie franche qui est le pôle opposé. Ce dernier incident n'est pas rare et la prescription des IMAO requiert, dans ces cas, une vigilance continue de la part du thérapeute. Pour A. Garde, ces passages à l'état maniaque après IMAO ne se verraient que chez des sujets prédisposés cyclothymiques et même candidats à la psychose maniaco-dépressive. Les IMAO sont souvent efficaces dans ces cas-là et il est regrettable qu'ils entraînent aussi facilement une inversion de l'humeur !

b) Incidents neurologiques

on note soit une hyper-réflexivité tendineuse, soit des fasciculations, des tremblements, des symptômes polynévritiques, des crises épileptiques chez des sujets prédisposés ; enfin, Nayrac, Madame Arnott et A. Lorrain ont relevé sur les tracés électro-encéphalographiques des rythmes lents postérieurs avec principalement la phénalazine. Ces rythmes seraient supprimés par les antihistaminiques.

- Atteintes de l'appareil visuel : on a rapporté des troubles visuels, après traitement par l'Iproniazide, et que l'on a attribué à un dysfonctionnement neuro-circulatoire.

On a décrit un scotome vert avec un nystagmus ainsi que des amblyopies toxiques avec la phéniprazine. La disparition des phénomènes, après arrêt de la drogue en cause, est très lente. L'autopsie aurait montré une lésion bilatérale du tractus optique (Atrophie du nerf optique après administration de phéniprazine). L'Isocarboxazide pourrait entraîner un trouble de la vision colorée parfois irréversible.

A. Garde aurait rapporté enfin des cas de névrite optique rétro-bulbaire à la suite d'un traitement par l'octamoxine.

- Chez le chien, on a relevé des lésions de l'olive bulbaire et du lobe pyriforme après traitement à la phéniprazine et au phénylisobutyl hydrazine (J.B.385). Chez le chien encore, Palmer et Noel (1963) ont institué un traitement chronique avec 8 IMAO, parmi lesquels: l'Iproniazide, la phénelzine, la phéniprazine et la phénoxypropazine. Ils n'ont pas obtenu de preuves de lésions histologiques avec l'Iproniazide et la phénoxypropazine. Par contre ils ont observé une dégénérescence bilatérale de l'olive bulbaire avec la phéniprazine et même une désintégration de la myéline du cervelet avec la phénelzine à forte dose.

D'après Jones, la névrite optique due aux IMAO serait consécutive à une déficience en pyridoxine. Pour Jun-Bi-Tu et coll. (1963), elle serait semblable à celle que provoque la d-I-pénicillamine et également curable par la pyridoxine.

Récemment enfin, certains auteurs, et notamment Shanthavseratta et coll. (1964), ont montré la présence, à un taux élevé, de MAO dans la conjonctive de l'oeil de lapin et rapprocheraient de ce fait, les névrites optiques dues aux IMAO.

B - Incidents cardio-vasculaires

On retiendra essentiellement l'hypotension artérielle, souvent modérée, rarement très marquée ; des crises paroxystiques d'hypertension, et enfin, des oedèmes périphériques.

a) crises d'hypotension : elles se caractérisent cliniquement par des vertiges, des éblouissements allant parfois jusqu'aux tendances lipothymiques, voire jusqu'aux syncopes vraies, surtout lors du passage de la position couchée à la position debout. Chez les personnes âgées et scléreuses, l'hypotension peut être responsable de collapsus ou de phénomènes ischémiques cérébraux ou coronariens sévères.

Il s'agit d'une hypotension globale touchant à la fois la maxima et la minima. Son délai d'apparition varie beaucoup. Tantôt elle survient dès le début, tantôt au bout de quelques mois ; parfois, elle survient à l'arrêt du traitement par les IMAO.

b) Bien plus dramatiques sont les crises hypertensives brutales. Elles sont imprévisibles et souvent inexplicables, à moins que l'on ne retrouve une cause bien précise, telle l'administration intempestive avec l'IMAO, d'une amine hypertensive. De tels accidents ont été signalés très récemment en Angleterre à la suite de l'absorption de certains fromages chez des sujets traités par un IMAO. Les symptômes de ces incidents étaient des céphalées intenses. Il y a eu quelques cas d'exitus par hémorragie cérébrale. Ces accidents semblaient en relation avec des concentrations très élevées en tyramine, en tryptophane et en tyrosine de certains fromages (camembert).

On sait actuellement que lorsque la MAO est inhibée la tyramine, qui est une amine hypertensive, la tryptophane qui est le précurseur de la Sérotonine, et la tyrosine qui est le précurseur des catécholamines, sont susceptibles de provoquer une hypertension considérable. Pour L. Bertagna, la fréquence de tels incidents ou accidents est de 1% pour les malades traités.

Cet accès hypertensif paroxystique est possible avec tous les IMAO sans exception. Rien, actuellement, ne permet de prévoir leur survenue. Comme nous l'avons vu, il peut survenir à n'importe quel stade du traitement, quelle qu'en soit la dose et même après réduction de la posologie. L'absorption de fromage n'est pas toujours à incriminer car l'hypertension peut se voir même en dehors d'elle.

On peut se demander quel est le mécanisme de cette hypertension ?

Comment expliquer qu'un même médicament peut entraîner tantôt une hypotension orthostatique, tantôt une hypertension paroxystique ?

L'hypotension pourrait s'expliquer par un défaut en catécholamines circulantes et non par un effet sympatholytique, puisque l'administration de Noradrénaline et d'adrénaline demeurent encore efficace (Goldberg 1964).

Quant à l'hypertension paroxystique, comment expliquer sa survenue en l'absence d'ingestion de fromage ou de corps à action sympathicomimétiques comme la tyramine ? ou la tyrosine, qui pourraient, par une action directe ou indirecte agir sur les récepteurs adrénergiques ?

L'hypothèse la plus plausible est celle d'une inhibition de la MAO intestinale par les IMAO permettant le passage intégral de substances telles que la tyramine, la tyrosine ou le tryptophane à travers la barrière intestinale ; ou bien entraînant un ralentissement de la dégradation de ces substances d'où l'inversion massive par ces amines des récepteurs "adrénergiques". Ces produits vont agir soit directement sur leurs propres récepteurs, soit indirectement en mobilisant la Noradrénaline ou l'adrénaline qui, à leur tour, vont agir sur leurs propres récepteurs. A l'appui de cette première hypothèse (récepteurs propres), on a montré que, sous l'effet du brétylium, l'action persiste alors qu'elle disparaît avec l'hydergine et la cocaïne.

Le fait que l'IMAO seul, sans adjonction d'autres produits, puisse entraîner tantôt une hypotension, tantôt une hypertension, nous oblige, une fois de plus, pour masquer notre ignorance, à recourir à la notion de terrain.

C - Incidents hépatiques :

Comme A. Garde l'a fait remarquer, les ictères survenant au cours d'un traitement par les IMAO, ne semble être qu'une pure coïncidence. L'auteur a d'ailleurs prescrit de l'Iproniazide à des patients ictériques ou possédant des antécédents d'ictères ou de troubles hépatiques. Il n'a pas noté de complications. Néanmoins, il faut s'abstenir d'un tel traitement devant une hépatite virale en évolution, de même qu'en période épidémique d'ictère infectieux. Les études anatomo-pathologiques après traitement

par IMAO ont révélé des résultats tout à fait comparables à celles effectuées après hépatites. De plus, la fréquence de survenue des ictères sous IMAO dans une population normale, semble se superposer à l'incidence habituelle de l'hépatite épidémique (notamment aux U.S.A.).

Il n'y a donc pas de relation directe entre l'ictère et le traitement par les IMAO. En outre, les tests hépatiques les plus sensibles n'ont pas mis en évidence de souffrance cellulaire hépatique pendant le traitement par les IMAO.

D - Effets mineurs divers :

- La sécheresse de la bouche peut être notée assez souvent.
- Des céphalées.
- Des sensations pseudo-vertigineuses.
- La constipation, les flatulences.
- La sudation
- Les difficultés de miction ...

Ces effets disparaissent souvent avec la prolongation du traitement ou, au contraire, à la réduction de la posologie.

- Quant à l'insomnie, elle sera prévenue par la prescription des IMAO pendant la première partie de la journée et par l'adjonction d'hypnogènes ou de tranquillisants au coucher.

- La stimulation de l'appétit avec augmentation du poids chez les cardiaques demandent des précautions dans l'institution du traitement.

- Quant aux oedèmes malléolaires, ils peuvent rétrocéder spontanément ou sous l'effet des diurétiques.

- L'impuissance sexuelle peut se rencontrer parfois.

- Enfin, comme avec toute drogue, de rares réactions cutanées allergiques et d'exceptionnelles modifications de la formule sanguine peuvent se voir (Eosinophilie, leucopénie).

E - Les accidents d'incompatibilité :

Incompatibilité médicamenteuse :

. Avec l'Imipramine et ses dérivés. Le danger de cette association est connu de tous les praticiens. Les accidents ne semblent se produire qu'avec des doses fortes. Avec des doses faibles, en effet, Sichhorn (1961) n'a observé aucun incident sérieux en associant de l'Imipramine (10 à 20 mg) avec des doses de Nialamide variant de 100 à 200 mg. Et même Schmied (1962) utilise dans la pratique gériatrique une association IMAO avec Imipramine sans relever d'accident. Par contre, à fortes doses, comme on a pu l'observer au cours de tentatives de suicide (Tranylcypromine et Imipramine) il peut se produire un coma avec rigidité, une mydriase, des convulsions myocloniques. Brachfeld et coll. (1963) rapportent une observation particulièrement intéressante. Une dose unique d'Imipramine prescrite 3 jours après arrêt d'un traitement à la Tranycypromine provoque un semi-coma avec raideur musculaire, hyperthermie et manifestations cloniques. Les auteurs n'ont pas rapporté la notion de séquelles après la phase aiguë.

L'association IMAO - Imipramine a fait l'objet d'expérimentations pharmacologiques. Les expérimentateurs ont conclu que les IMAO augmentent la toxicité de l'Imipramine en empêchant la destruction d'un produit de décomposition de l'Imipramine.

Chez l'homme, par contre, on ignore totalement le mécanisme de l'accroissement de cette toxicité.

- Avec la séthidine, l'alerte a été donnée par Mitchell (1955). Des accidents parfois mortels ont été notés après tous les IMAO. Le mécanisme invoqué semble être un retard apporté à l'inactivation de la péthidine par les IMAO. Les symptômes cliniques peuvent être : un coma transitoire, des troubles respiratoires ou cardio-vasculaires.

- Avec les sympathico-mimétiques, et analogues, telles que la Néosynéphrine, la DOPA, la tyramine, l'association aux IMAO devra être formellement proscrites. Les signes cliniques reproduisent un tableau d'hypertension artérielle avec céphalées, parfois responsable d'hémorragies cérébrales, voire d'exitus.

Ce genre d'accident pourrait s'observer avec n'importe quel IMAO. Le mécanisme invoqué est celui de l'accroissement de la toxicité des amines sympathico-mimétiques.

- L'association des IMAO avec les extraits thyroïdiens est responsable de l'augmentation de l'indice de toxicité de ces derniers.

- On sait, en outre, que les IMAO inhibent les enzymes hépatiques chargés de la détoxification de certains médicaments tels que les barbituriques, l'alcool, acétanilide ou encore l'aminopyrine. Le résultat de cette inhibition enzymatique est une potentialisation des effets des médicaments associés. Ainsi, toute drogue susceptible d'avoir une action hépatotoxique devra être évitée. Certains médicaments tels que l'antabuse, la réserpine, le palfium, ou le rimifon, pourraient devenir toxiques dans une association avec les IMAO. C'est dire avec quelle prudence on prescrira ces drogues.

Enfin, récemment, J. Cheymol et ses coll. ont mis en évidence un effet renforçateur de la tubo-curarine de quelques IMAO à fortes doses. De même, A. Gerbaux a rapporté deux cas d'hémorragies digestives chez des cardiaques soumis à un traitement anti-coagulant et à de l'Iproclozide. Aussi recommande-t-on une stricte surveillance du taux de prothrombine durant les premières semaines d'administration d'un IMAO.

Très récemment encore, le Professeur Plauchu a rapporté le cas d'un accident dû à l'association IMAO et d'un anorexigène amphétaminique. Il s'agissait d'un coma accompagné d'une agitation extrême, puis de suffocation avec cyanose et alcalose métabolique. Cet accident a été attribué à un oedème cérébral.

Incompatibilités alimentaires :

Il s'agit essentiellement des fromages et surtout des fromages fermentés : émenthal et camembert, lait concentré ainsi que les extraits de levure, les abats et les tripes.

Mme Arnott a rapporté deux cas qu'elle a qualifiés de "chasse-syndrôme", observés après thérapeutique par le trophysan. D'autres aliments tels que les yogourts et la banane seraient, dans certains cas, également

dangereux en association avec les IMAO. Quant aux boissons, on conseille l'abstinence en alcool et la modération en café.

En conclusion, les accidents sont tout à fait imprévisibles. Car, chez un même malade, qui a pu faire un accident avec un IMAO, la nouvelle prescription du même IMAO, dans des conditions similaires à la première administration, pourra être parfaitement tolérée.

F - Associations favorables avec les IMAO :

Elles vont nous permettre d'envisager les thérapeutiques symptomatiques possibles capables de corriger les effets secondaires qu'entraînent les IMAO.

a) avec les neuroleptiques et les tranquillisants :

De telles associations ont des avantages évidents : elles permettent de calmer l'anxiété, en attendant que se développe l'effet thymo-analéptique ; elles peuvent réduire les réactions caractérielles ou névropathiques intempestives ; elles peuvent empêcher le passage à l'acte autolytique chez les suicidaires ; elles suppriment des symptômes gênants tels que l'insomnie ; enfin, elles limitent les risques d'inversion de l'humeur dans le sens de l'excitation maniaque, ou ceux de l'hypertension artérielle paroxystique. Mais il n'y a pas que des avantages. L'inconvénient majeur, parfois, est une action potentialisatrice de l'effet hypotenseur de ces neuroleptiques, souvent justement de correction difficile à cause de l'administration simultanée des IMAO.

Les tranquillisants les plus utilisés sont : le méprobamate (Equanil, Procalmadiol) ; le chlórdiazépoxide (Librium) ou le diazépam (Valium). Parmi les neuroleptiques on utilisera surtout : lévopromazine (Nozinan) ...

b) avec les barbituriques : ils seront souvent adjoints aux IMAO pour corriger l'insomnie qui peut être la conséquence de ces IMAO.

c) Les accélérateurs du transit intestinal viendront dissiper la constipation.

d). Par contre, les accidents hypotenseurs sont difficiles à corriger. On pourra utiliser les extraits cortico-surrénaux : Syncortil ou Cortine naturelle.

. En cas d'accès hypertensif, on pourra être amené à pratiquer l'injection intra-veineuse de 5 mg de méthane-sulfonate de pentolamine ou Régitine.

. En cas d'oedèmes déclives, on préférera les dérivés mercuriels aux dérivés du chlorotiazide qui ont l'inconvénient de potentialiser l'action hypotensive des IMAO.

. En cas de troubles polynévritiques on fera appel à la pyridoxine et aux complexes vitaminiques du groupe B.

. En cas d'accident dû à l'association d'IMAO avec la péthidine ou le dolosal, il est recommandé d'avoir recours à l'injection intra-veineuse d'hémisuccinate d'hydrocortisone qui semble agir rapidement sur les symptômes.

. Une association particulière et intéressante est celle des IMAO avec la sismothérapie. Les IMAO peuvent prendre le relais d'une thérapeutique par électrochoc.

L'avantage en est la réduction possible du nombre des séances ainsi qu'une meilleure consolidation de la rémission de l'état dépressif avec parfois possibilité de prévention des rechutes ou diminution de leur nombre.

Conclusions pratiques :

Malgré les dangers indéniables des IMAO, le bilan thérapeutique est positif à condition de bien poser les indications, d'éviter les posologies insuffisantes ou mal adaptées, ou encore les associations médicamenteuses dangereuses.

En ce qui concerne la prévention des effets secondaires, la surveillance de la tension artérielle en position debout et couchée devra être systématique, surtout au début de la cure. On évitera de prescrire les IMAO en période d'épidémie d'hépatite infectieuse. On ne négligera pas la surveillance diététique.

Il serait prudent de préconiser des cartes mentionnant la thérapeutique en cours par les IMAO, afin d'éviter les administrations intempestives

d'analgésiques à action centrale ou d'hypertenseurs, surtout en cas d'accident de la route. Les anesthésistes aussi s'informeront auprès des praticiens généralistes des thérapeutiques antérieures à l'intervention.

POSOLOGIE

Le problème de la codification de la posologie n'échappe à personne. Les expériences de J. Levy sur les souris avec l'octamoxine ont mis en évidence l'intérêt d'administrer l'IMAO de façon à atteindre le plus rapidement possible le taux maximum d'inhibition sans produire d'effet toxique, c'est-à-dire d'administrer la dose maximum d'emblée. Pour maintenir ce taux maximum d'inhibition, l'auteur a montré que de faibles doses d'IMAO suffisaient. Il ne semble donc pas logique d'augmenter progressivement les doses comme cela se pratique le plus souvent en clinique, car on risque d'allonger le délai d'action thérapeutique ou d'être obligé d'augmenter les doses pour obtenir un même effet, du fait de phénomènes d'induction enzymatique de l'organisme (augmentation de la dégradation ou de l'élimination du médicament par un processus d'auto-défense). Ces faits pourtant ne semblent valables que dans le domaine de la pharmacologie. Car, en clinique, il n'existe aucun moyen de savoir si l'on se trouve ou non au taux optimum de concentration ou au taux maximum d'inhibition. Force est donc au clinicien de procéder par tâtonnements en échelonnant les doses.

Dans la pratique on se réfèrera aux doses habituelles.

Tableau des posologies usuelles des I M A O

Dénomination commune	Nom de spécialité	Présentation	Doses quotidiennes	
Iproniazide	Marsilid	cp. à 50 mg	50 à 150 mg.	A
Nialamide	Niamide	cp. à 25 mg cp. à 50 mg amp. à 500 mg	50 à 250 mg.	A
Isocarboxazide	Marplan	cp. à 10 mg	10 à 30 mg.	A
Phénelzine	Nardelzine	cp-dr. à 15 mg	15 à 60 mg.	A
Iproclozide	Sursum	cp-dr. à 10 mg	20 à 60 mg.	A
Octamoxine	Ximaol	gélules à 5 mg	5 à 15 mg.	A
Tranylecypromine	Tylciprine	cp. à 10 mg	10 à 30 mg.	A

DELAI D'ACTION

Il est souvent plus long pour les IMAO que pour les dérivés imipramiques. Mais à l'intérieur des IMAO, ceux qui ont la fonction amine agissent plus rapidement que les hydrazides ou les hydrazines. La tylciprine est un des IMAO à délai d'action le plus court.

Dans l'ensemble, ils agissent à la fin de la première semaine. Mais les délais sont extrêmement variables selon les IMAO et aussi selon les individus et les symptômes dépressifs qu'ils présentent. Tantôt l'effet se fait sentir dès le troisième jour (dépressions réactionnelles de moyenne intensité), tantôt il faut dépasser 3 semaines ou 1 mois pour l'obtenir (états dépressifs endogènes graves).

PRINCIPAUX I M A O UTILISES EN CLINIQUE ET EN FRANCE

I°) Les hydrazides

. L'Iproniazide ou Marsilid, est un puissant IMAO, mais ses effets secondaires sont assez fréquents, principalement une hypotension marquée sur le plan vasculaire et de l'insomnie ; de la diurésie, des œdèmes, et une impuissance sexuelle.

A forte dose il peut déclencher des crises comitiales, d'où la nécessité de contrôles électro-encéphalographiques.

On évitera de le prescrire en cas de tare cardiaque, rénale ou hépatique, ainsi que chez le sujet âgé.

. L'Isocarboxazide ou Marplan, se montre, sur le plan expérimental plus puissant que l'Iproniazide, mais non sur le plan clinique. Sa tolérance est certainement meilleure et les effets secondaires sont moins importants.

. Le Nialamide ou Niamide possède l'avantage de provoquer très peu ou pas du tout d'effets secondaires. Sa forme injectable par voie intra-veineuse est intéressante par le raccourcissement du délai d'action.

. L'Iproclozide ou Sursum se montre cliniquement efficace, mais son effet hypotenseur est fréquent. Une anémie avec leucopénie a été signalée. De ce fait, la surveillance hématologique devrait être de règle.

2°) Les hydrazines

Deux seulement sont commercialisées en France :

. Le Ximaol ou hydrazino-octane, possède de nombreux effets secondaires. On a signalé à son propos une leucopénie, une emblyopie avec dyschromatopsie (Delay et coll. : cas d'un sujet âgé et diabétique), ainsi que des atteintes oculaires : névrites optiques rétro-bulbaires.

. La Nardelzine ou Phénelzine est un corps couramment utilisé en thérapeutique. Il serait peut-être moins toxique que le Nimaol. Son activité n'est pas supérieure à celle des autres IMAO. Quelques cas d'hépatites parfois mortelles ont été rapportés.

3°) Les amines

. La Tranylcypromine ou tylciprine est le seul IMAO de ce groupe à être commercialisé en France. C'est l'un des plus puissants IMAO. Il potentialise la tyramine. Sa toxicité égale celle de la séxamphétamine. Elle fut retirée du commerce en Mars 1964 par décision du Ministère de la Santé. Ses syndromes d'hypertension artérielle avec hémorragies cérébro-méningées avaient été responsables de cette décision. C'est avec cet IMAO que l'on a observé, en Angleterre, aux U.S.A, les accidents secondaires à l'ingestion de fromages. Si son emploi est à nouveau autorisé en France, il requiert de la prudence dans sa prescription. Il est contre-indiqué chez les patients au système cardio-vasculaire fragile, ne pouvant supporter les variations tensionnelles, chez les artériopathiques et surtout les coronariens. On l'utilisera plus volontiers chez les sujets jeunes. Sa puissance d'action et son effet spécifique dans certaines dépressions ne justifiant pas sa mise à l'index.

CHOIX DE L' I M A O

Dans l'ensemble, on peut dire que ce choix se fera selon l'expérience du praticien.

. Nous ne reviendrons pas sur la Tylciprine déjà vue.

Selon l'intensité de la dépression, on aura le choix entre :

. L'Isocarboxazide et l'Iproniazide pour lesquels on aura recours dans les états dépressifs à teinte endogène.

. Ou bien le Nialamide ou l'Iproclozide, moins puissants que les précédents. Le Nialamide a une action sédatrice et entraîne rarement des troubles du sommeil. L'Iproclozide, ici, possède une action nettement psychotonique mais il entraîne fréquemment une insomnie.

La codification de l'indication thérapeutique des IMAO est impossible puisque c'est la réactivité seule du sujet qui orientera sa réponse au traitement, réponse qui est, soulignons-le une fois de plus, totalement imprévisible.

=====

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Finalement, une question essentielle demeure au centre des préoccupations : comment peut-on comprendre l'action anti-dépressive des IMAO ?

Comme nous l'avons vu tout au long de notre travail, et en accord avec Ml. Perrault et Simon sur ce point, l'effet anti-dépresseur peut être lié à l'accroissement de l'une quelconque des amines biogènes, provoqué par l'inhibition de la MAO.

C'est pourtant une gageure de poser comme principe absolu que l'effet thymo-analeptique est en relation spécifique et étroite avec l'augmentation de la Sérotonine ou celle des catécholamines (Adrénaline ou Noradrénaline).

L'action thymo-analeptique pourrait effectivement être attribuée aussi bien aux produits intermédiaires de la chaîne métabolique des amines biogènes qu'à d'autres substances étrangères aux amines biogènes du fait de l'inhibition diffuse qu'entraînent les substances inhibitrices de la MAO.

Les études pharmacologiques et cliniques nous ont montré que chaque IMAO, mis à part l'effet commun thymo-analeptique, agit au niveau de récepteurs différents. Il serait utile d'arriver à mettre en évidence, parmi ces récepteurs, celui ou ceux qui porteraient la responsabilité de l'action thymo-analeptique. Et pourtant, lorsque l'on connaîtra un tel récepteur, le problème ne sera qu'en partie résolu car il paraît encore impossible de chiffrer numériquement une valeur dont l'expression est à la fois quantitative et qualitative. Les seules explications pharmacodynamiques ne seront sans doute jamais tout à fait suffisantes.

Tout le chapitre de la clinique met en évidence l'action nettement favorable des IMAO dans les dépressions réactionnelles. Nous n'admettons que partiellement les statistiques de différents auteurs qui affirment que les IMAO entraînent le même pourcentage de guérisons dans les dépressions endogènes

que dans les états dépressifs exogènes. Il nous semble préférable, lorsque rien ne s'y oppose, de prescrire l'Imipramine ou ses dérivés dans les formes graves de dépressions endogènes. Et même, dans les mélancolies où l'état général est effondré de par le ralentissement global de toutes les fonctions, et où l'inhibition psychique est maxima (mélancolies stuporeuses, catatoniques ou confusionnelles) la sismothérapie trouve encore de bonnes indications. Elle pourra d'ailleurs très vite être relayée par les IMAO.

Les travaux de J. Levy ont montré qu'il était préférable d'administrer d'emblée la dose maxima d'IMAO aux animaux, sans pour cela provoquer les phénomènes d'intolérance, afin d'atteindre le plus rapidement possible le taux d'inhibition maxima, puis de diminuer par la suite les doses en cherchant la dose minima capable de maintenir cette inhibition.

Le délai d'action des IMAO paraît être en relation avec des "lieux de perte" dont la signification serait, au fond, une réaction normale de l'organisme dans un but de protection à l'égard des IMAO (Comme à l'égard de toute substance étrangère). Mais si l'on peut, lorsque l'on administre des neuroleptiques, s'aider des manifestations extra-pyramidales pour juger de la saturation en neuroleptiques, avec les IMAO, nous ne possédons pas encore de tels indices qui nous permettent d'ajuster la posologie en conséquence.

Faute de ce témoin précieux les posologies diffèrent d'un thérapeute à l'autre et ne peuvent être conduites que de manière empirique et intuitive.

Deux risques en découlent :

- si la prescription est trop prudente et la dose trop faible, (tout en tenant compte des réactions individuelles au médicament) le délai d'action sera prolongé et l'effet thérapeutique retardé, et même parfois annulé, du fait de réactions d'induction enzymatique créées par l'organisme, par une augmentation de la vitesse des processus cataboliques d'autodéfense.

- si la prescription est trop audacieuse et la dose trop forte on peut aisément en prévoir les inconvénients.

(Signalons ici le danger de prescrire des IMAO chez un malade se trouvant dans un milieu d'épidémie d'ictères infectieux).

Les IMAO diminuent les symptômes dépressifs :

Ceci est net et rapide (3 à 5 jours de délai d'action) dans le cas des dépressions réactionnelles. Cela est beaucoup moins net dans les dépressions endogènes d'où les malades sortent dit-on "blanchis" mais non guéris. En effet, si les IMAO améliorent de façon parfois très spectaculaire les symptômes dépressifs, au point de faire croire avec conviction à une guérison définitive, le plus souvent, ils ne raccourcissent pas le cycle de la dépression. Ceci permet de comprendre en partie les conséquences sociales des thérapeutiques anti-dépressives par les IMAO en particulier. Dès que chez un déprimé endogène, le virage thymique s'amorce, la nécessité de désencombrer les services spécialisés hospitaliers alliée aux sollicitations du malade autant que de sa famille ou de son employeur quant au désir d'une prompte sortie, conduisent à un état de pseudo-guérison. Dans cet état, où la reprise du travail est trop précoce, avant la récupération de la capacité énergétique de rendement et d'efficience, où l'arrêt prématuré du traitement est de règle, vont se produire les rechutes. On a pu noter en effet, avec le peu de recul que l'on possède, que les rechutes n'ont pas diminué en nombre. Elles sont même plus fréquentes et le nombre des hospitalisations s'en trouve augmenté. La sensibilité de ces rechutes au traitement par IMAO varie de façon imprévisible. Même les variations météorologiques ainsi que les saisons pourraient influencer cette sensibilité. Le mécanisme de cette faculté pour un enzyme à être inhibé un peu plus ou un peu moins selon la saison reste du domaine du mystère !

Imprévisibles encore sont les phénomènes secondaires mineurs ou parfois majeurs. Rien, en effet, ne permet de prévoir la production d'un "cheese-syndrome" dont on connaît l'éventuelle gravité, ni celle des bouffées hypertensives.

Nous sommes encore devant une énigme en ce qui concerne les phénomènes d'association. Si la clinique nous montre des effets favorables et souhaitables de certaines associations médicamenteuses, IMAO et tranquillisants, par exemple, il n'en est pas de même en ce qui concerne la biochimie et la pharmacodynamie.

Nous sommes, il faut l'avouer, bien désarmés dans la compréhension de l'action d'une drogue, devant le nombre des récepteurs touchés et l'ampleur des phénomènes. L'incompréhension augmente encore lorsqu'on associe deux drogues.

Nous ne pouvons ignorer l'existence de phénomènes de catalyse et d'anti-catalyse. Les problèmes que posent ces phénomènes exigent une solution urgente que l'on ne peut éluder si l'on veut aller de l'avant dans la compréhension des effets pharmacodynamiques ou même cliniques.

Il ressort de tous les travaux envisagés dans notre étude que le problème de la toxicité chronique des IMAO a été quelque peu laissé de côté. Il nous paraît peu probable que l'on puisse impunément inhiber de nombreux systèmes enzymatiques (parfois de manière irréversible) responsables des métabolismes de l'organisme. D'autant que leur emploi chronique et quotidien semble parfois nécessaire dans certains états dépressifs. Le risque pourrait se porter non pas tant sur les malformations grossières et évidentes qu'à l'échelon moléculaire comme l'a montré Pauling dans ses études sur les processus cancérigènes à long terme. Cette toxicité moléculaire pourrait peut-être entraîner à longue échéance et au bout de plusieurs générations des "mutations" cliniques ; mais le recul n'est pas suffisant pour en juger.

Enfin, la crainte des effets tératogènes possibles est à envisager.

En conclusion, comme la pharmacodynamie ne nous donne pas de solution synthétique satisfaisante, une fois de plus nous nous tournerons vers la clinique.

Les IMAO ont une action fondamentale sur la thymie. Les autres effets : levée de l'inhibition, disparition de l'asthénie, augmentation de la vigilance, l'amélioration de l'appétit et de l'état général, sont secondaires à l'effet thymo-analeptique.

C O N C L U S I O N S

La chimio-pharmacologie, en constant progrès, nous montre qu'il existe :

- soit plusieurs mono-amines oxydases, indépendantes ;
- soit une seule mono-amine oxydase, ou mieux, un seul système enzymatique ayant plusieurs "sites" actifs intervenant dans les différentes fonctions de ces mono-amines.

Les études du mécanisme d'inhibition spécifique au niveau de ces "sites" ne sont qu'à leurs débuts. Lorsqu'elles seront plus approfondies, elles ouvriront certainement des perspectives fécondes dans les domaines d'application à la clinique humaine et à la thérapeutique.

Actuellement, il n'y a encore aucun test, que ce soit dans les domaines de la pharmacologie, de la biochimie ou de l'histopathologie, qui nous permette d'extrapoler sans erreur à l'être humain, les résultats obtenus chez les animaux.

Cependant, il nous faut ici reconnaître que les chercheurs, grâce à leur opiniâtreté, ont pu isoler quelques tests assez spécifiques, leur permettant de prévoir, d'une façon relativement sûre, l'activité psycho-analeptique d'un produit en se basant, par exemple, sur l'action antagoniste qu'il présente à l'égard de la réserpine. De plus, il semble que le test spécifique permettant de différencier les I.M.A.O. des autres drogues ayant un effet psycho-analeptique soit représenté par une modification des effets obtenus par électro-chocs continus chez le rat.

L'action des I.M.A.O. dans l'organisme n'est pas univoque mais multiple. En effet, elle intervient encore au niveau d'autres réactions enzymatiques comme celles qui mettent en jeu des décarboxylases à phosphate de pyridoxal.

Néanmoins, l'effet global et terminal le moins discuté - par la plupart des auteurs - consiste en une augmentation des catécholamines et de la sérotonine au niveau des structures cérébrales. Cependant, on ne peut pas dire que cet accroissement des amines biogènes soit le *primum movens* de l'effet thymo-analeptique. Il ne nous paraît être qu'un témoin fidèle de l'action des IMAO. Il y a certes une corrélation positive, mais pas de phénomène de cause à effet.

On ne connaît pas encore, à l'heure actuelle, le moyen d'élucider le mécanisme responsable de cette accumulation des amines biogènes. Nous devons nous contenter d'hypothèses pour satisfaire notre besoin de compréhension. Et même, nous ignorons dans quel sens, vers quel nouvel état d'équilibre tend l'action des IMAO dans notre organisme car nous savons que tous nos systèmes enzymatiques ont un équilibre instable qui dépend de systèmes de contrôle à effet rétro-actif (Feed-back).

La clinique nous apprend qu'il n'y a pas de différence fondamentale entre le taux de guérison obtenu avec les IMAO et celui obtenu avec d'autres anti-dépresseurs du type Imipramine. Les IMAO agissent aussi bien dans les dépressions exogènes qu'endogènes (psychoses maniaco-dépressives) en dehors des états dépressifs dits "atypiques" et des états dépressifs où domine l'anxiété, qui sont souvent aggravés par ces produits. (Symposium de Bel Air 1961).

Cependant, à ces notions d'ensemble qui restent admises, nous ajouterons quelques nuances. - L'organisme atteint par un phénomène pathologique à des niveaux différents ou à des points d'impact différents, réagira par un syndrome unique : le syndrome "dépression" qui va se trouver coloré et modulé dans son expression symptomatique par les facteurs individuels que sont : les éléments constitutionnels de l'individu, son passé historique, son vécu actuel, ses relations avec le monde environnant socio-culturel, professionnel, familial ...etc ... Il y a ainsi, pourrait-on dire, autant de sortes d'états dépressifs qu'il y a de sortes d'individus.

Ainsi, il nous a paru possible d'isoler certaines données qui constituent des indications favorables à l'action des IMAO.

- Ce sont les états dépressifs réactionnels qui répondent le mieux à la thérapeutique par les I.M.A.O.

- L'âge intervient aussi : dans les dépressions réactionnelles par exemple, nous avons noté que chez l'individu jeune, le délai d'apparition de l'activité thérapeutique est plus court que chez les sujets ayant dépassé la cinquantaine et que la durée du traitement est plus brève.

- Les formes avec inhibition apparente et chute du taux des 5 H.I.A.A. semblent les cas les plus favorables à l'action des I.M.A.O. (Tissot).

- Il y a des individus ou plutôt des familles qui sont plus sensibles à une thérapeutique par I.M.A.O. que d'autres. D'où leur intérêt dans le traitement des rechutes et dans leur prévention. Cependant, il y a de nombreuses exceptions. Il existe des rechutes où, après un ou plusieurs succès, on se trouve devant un échec insolite.

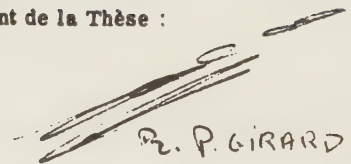
- Certains états dépressifs ne réagiront qu'avec un I.M.A.O. défini. Les cas les plus spectaculaires concernent la Tranycypromine (Tylciprine). Mais il en va de même avec d'autres I.M.A.O.

Malgré ces critères favorables, nous sommes saisi d'un certain pessimisme. Devant un cas de dépression, il nous est impossible de dire avec certitude ou de prévoir à l'avance si le résultat final sera favorable ou non. Il faut avouer que ni la clinique, ni la biologie n'apportent un point de repère satisfaisant pour nous guider dans notre attitude thérapeutique.

Il ne reste actuellement qu'un seul recours : l'expérience du clinicien, irremplaçable et facteur de réussite.

Certaines contre-indications sont absolues et il faut les avoir à l'esprit. La grande peur qui entoure la prescription des I.M.A.O. ne nous semble pas justifiée. Les avantages dépassent tellement les inconvénients qu'il ne faut pas se priver d'un si bon outil thérapeutique, surtout dans les cures ambulatoires.

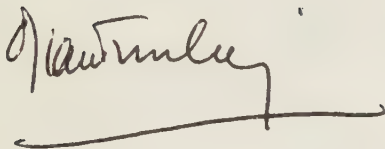
Le Président de la Thèse :


R. P. GIRARD

VU et permis d'imprimer

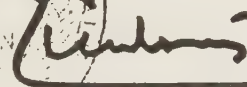
LYON, le 8 novembre 1966

VU, le Doyen :



Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,





P LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

I - DE AJURIAGUERRA :

Corrélation clinique - Mono-amines et structures fonctionnelles
cérébrales.

Symposium de Genève - Septembre 1961 - p. 277

2 - BARBEAU A., T.L. SOURKES et G.F. MURPHY

Les catécholamines dans la maladie de Parkinson.

Symposium de Genève - Septembre 1961 - p. 247

3 - BARUK :

Principes et direction pratiques de la thérapeutique des états
dépressifs.

T. IV - N°8 - Sté Moreau de Tours - 1962

4 - BAUDET :

Le généraliste et les problèmes de santé mentale.

Thèse Lyon 1966

5 - BECACHE A. :

Quelques considérations sur la Sérotonine en psychiatrie.

Société Moreau de Tours - 1962

6 - BELLEAU B. , M. FANG, J. BURBA, J. MOURAN :

J. Am. Chem. Chem. Soc. 82, 5752 (1960)

7 - BELLEAU B., J. BURBA, M. PINDELL, J. RAFENSTEIN :

Sci. 133, 102 (1961)

8 - BELLEAU B., J. MORAN :

Ann. Nat. Acad. Sci., 107, 822 (1963)

9 - BERGOUIGNAN M. :

Les dépressions symptomatiques.

Revue du praticien - T XIII - N°25 - I.IO.1963

10 - BOURRAT L. et BOURRAT Ch. :

Les dépressions mélancoliques et la psychose maniaco-dépressive.

Revue du Praticien - T. XIII - N°25 - I.IO.1963

II - BRODIE B.B. and E. COSTA :

Some current views on Brain monoamines.
Symposium de Genève - 1961 - p. 13

I2 - CAHN et HEROLD M. :

Action des I.M.A.O. sur le système nerveux central. Aspects pharmacologique, électro-encéphalographique et biochimique.
Société Moreau de Tours - T IV - N°5 - 1962.

I3 - COHEN Y. :

Problèmes de pharmacodynamie générale abordés à l'aide de radio-éléments.
Actualités pharmacologiques - 15ème série.

I4 - COIRAULT R. :

Introduction au problème des états dépressifs.
Société Moreau de Tours - T IV - N°8 - 1962

I5 - COUTEAUX R., BOUCHAUD Cl. et GAUTRON J. :

Mono-amines oxydases et données histo-chimiques.
Actualités pharmacologiques - 18ème série, p.33-64, 1965

I6 - DELAY J., DENIKER P. :

Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie.
Masson Ed.

I7 - DELAY J., PICHOT P., MIROUZE R. et PEYROUZET J.M. :

La nosologie des états dépressifs. Rapports entre l'étiologie et la séméiologie.
Encéphale - LIIIème année - N°6 - 1963

I8 - DELAY J., PICHOT P., LEMPERIERE T. et MIROUZE R. :

Nosologie des états dépressifs. Rapports entre l'étiologie et la séméiologie. Résultats du questionnaire de Beck.
Encéphale - LIIIème année - N°6 - 1963

I9 - DELL P. :

Mono-amines et systèmes de projections diffuses.
Symposium de Genève - Septembre 1961 - p. 133

20 - DELPHAUT J. :

La pharmacologie de groupe.
Actualités pharmacologiques - 16ème série - p. 35- 1962

21 - DENIKER P. :

Mono-amines, médicaments psychotropes et nosographie psychiatrique.
Symposium de Genève - Septembre 1961 - p. 215

- 22 - DENIKER P. :
Traitement des états dépressifs.
Revue du Praticien - T. XIII - N°25 - I.IO.I963
- 23 - DENIKER P. :
La psycho-pharmacologie.
Que sais-je. PUF I966
- 24 - ENKIN M., BECACHE A., REVOL L. :
Etude de l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique
endogène dans la psychose maniaco-dépressive.
L'Encéphale - N°4 - I963
- 25 - ENKIN M., TREUIL J., BECACHE A., REVOL L. :
Etude quantitative de l'excrétion phénolique en clinique psy-
chiatrique.
L'Encéphale - N°6 - I964
- 26 - EY H., BRISSET :
Manuel de psychiatrie - Masson Ed.
- 27 - FLOCH H. :
Biologie médicale, biosynthèse et catabolisme des catécholamines.
Vol. LIII - N°4 - juillet-août I964
- 28 - FOLIN S. :
Séméiologie des états dépressifs.
Revue du Praticien - T. XIII - N°25 - I.IO.I963
- 29 - GARDE A. :
Les tranquillisants, les neuroleptiques et les anti-dépresseurs.
Lyon Médical - N°3 - p.I88 - I965
- 30 - GARRETT J. :
Captation, stockage et libération des catécholamines par la
médullo-surrénale.
Actualités pharmacologiques - I8ème série - p. 69 - I965
- 31 - GORCEIX A.L. :
Les médicaments anti-dépresseurs chez l'adulte.
Immex Juin I966 - p. 565
- 32 - GORKIN V.Z. :
Sur la nature, le mode d'action et le freinage spécifique des
M.A.O. mitochondriales.
Revue de la Société Pansociétique de chimie - T.9 - N°4 - I964

- 33 - GORKIN V.Z. :
Nature - 200-77 - 1963
- 34 - GRUNTHALLER C. :
Psychose maniaco-dépressive.
Thèse Lyon - 1965
- 35 - HELD R. :
Dépressions à expression somatique.
Revue du Praticien - T. XIII N°25 - I.IO.1963
- 36 - JACOB J., LAFILLE C. :
La Sérotonine.
Revue de Médecine - Mai 1964 - p. 535-544
- 37 - JOUVET M. :
Etude électro-physiologique et neuro-pharmacologique des états de sommeil.
Actualités pharmacologiques - XVIIIème série - p.33 - 1965
- 38 - KIELHOLTZ P. et F. LABHARDT :
Dédutions tirées de nos connaissances sur les IMAO par rapport à la classification classique des psychoses.
Symposium de Genève - Septembre 1961 - p. 233
- 39 - LABADIE P. :
La sérotonine et les tumeurs argentaffines.
La Revue du Praticien - T. XIII - N°29 - II.II.1963
- 40 - LABADIE P. :
Les catécholamines.
Revue du Praticien - T. XIII - N°30 - 2I.II.1963
- 41 - LAUNAY J. :
Thérapeutique séméiologique des états dépressifs.
Société Moreau de Tours - T. IV - N°8 - 1962
- 42 - LEHMANN A.G. :
Etude critique des tests psycho-pharmacologiques utilisés pour l'étude des I.M.A.O.
Société Moreau de Tours - T. IV - N°5 - 1962
- 43 - LEMPERIERE T. :
Les dépressions psychogènes.
Revue du Praticien - T. XIII - N° 25 - 1963

- 44 - LEVY J. :
Doit-on impliquer la sérotonine dans les processus mentaux.
Actualités pharmacologiques - 12ème série - p. 193
- 45 - LEVY J. et ESTERA MICHEL-BER :
Commentaires sur l'interprétation pharmacologique des effets
cliniques spécifiques et secondaires des IMAO.
Actualités pharmacologiques - 18ème série - p.241 - 1965
- 46 - MARCHAIS P. :
Essai d'approche clinique des états dépressifs névrotiques,
leurs indications chimiothérapies actuelles.
Société Moreau de Tours - T.IV - N°8 - 1962
- 47 - MEYER BISH R. :
La dépression en endocrinologie, forme simple hypogonadique.
Société Moreau de Tours - T IV - N°8 - 1962
- 48 - PERLES R. :
La mono-amine oxydase et ses inhibiteurs utilisés en théra-
peutique psychiatrique.
Société Moreau de Tours - T IV - N°5 - 1962
- 49 - FERRAULT M. et SIMON P. :
La MAO et ses inhibiteurs.
Revue du Praticien - T XIV - N°3 - Janvier 1964
- 50 - PLETSCHER A. et GEY K.F. :
Drug-induced Altérations of the metabolism of cerebral mono-
amines.
Symposium de Genève - Septembre 1961 - p. 105
- 51 - QUARTI C. et RENAUD J. :
Significations pharmacologiques en médecine psycho-somatique
d'un nouvel inhibiteur de la MAO.
Gazette médicale de France - 1.9.1961
- 52 - ROCHE Laboratoires :
Médications psychotropes ...
- 53 - RONDEPIERRE J.J. :
Psychoses dépressives chez les gens âgés.
Revue du Praticien - T XIII - N°25 - 1963
- 54 - SCHAEFDYVER :
Pharmacologie de la transmission sympathique périphérique.
Actualités pharmacologiques - 15ème série - p.225

- 55 - SCHEIBLING :
Essai d'étude statistique de la population maniaco-dépressive hospitalisée à l'hôpital psychiatrique du Vinatier de 1900 à 1969.
Thèse Lyon 1966
- 56 - SCHULLER :
Les thérapeutiques biologiques.
Psychiatrie de Léon - Michaux. Ed Flammarion 1965
- 57 - SEVERINA I.S., GORKIN V.Z. :
Biokhimiya (URSS) - 28 - 896 - 1963
- 58 - SUERINCK A.E. :
Etats dépressifs en milieu sanatorial et IMAO.
Journal de Médecine de LYON - 5.4.1966
- 59 - TIMSIT : Journal de physiologie. Supplément II- T LVII - 1965
- 60 - TISSOT R. :
Connaissances expérimentales sur les mono-amines et quelques syndromes psychiatriques.
Symposium de Genève - Septembre 1961 - p.169
- 61 - TISSOT R. :
Mono-amines et système nerveux central.
Presse médicale- 70/72, 1352-1354 - 1962
- 62 - VOGT M. :
Les amines biogènes du système nerveux.
Actualités pharmacologiques - 16ème série - p. 155-168
- 63 - ZELLER E.A. :
Mono-amine oxydase.
Symposium de Genève - Septembre 1961 - p.51.

